

Púrpura Trombocitopênica Trombótica - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura - epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management

DOI:10.34119/bjhrv6n6-473

Recebimento dos originais: 17/11/2023

Aceitação para publicação: 19/12/2023

Lorena Alves da Silva

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)
Instituição: Unidade Básica de Saúde Maria Oliveira e Silva Bueno Franco
Endereço: Av. Paulo Marcson de Rezende, 220 Conj, Olímpia B. Franco, Betim, MG,
CEP: 32671-774
E-mail: contato.lorenasilva@gmail.com

Lucas Paniago Borges

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Endereço: R. Ceará, Umuarama, Uberlândia - MG, CEP: 38402-018
E-mail: lucaspaniagoborges@gmail.com

Nathália Sisonetto Lima

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)
Endereço: R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis - MG,
CEP: 35501-296
E-mail: sisonetto.nathalia@gmail.com

Thaís Guimarães de Faria

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)
Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110
E-mail: thais.cmmg@gmail.com

Thiago Resende

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Endereço: R. Ceará, Umuarama, Uberlândia - MG, CEP: 38402-018
E-mail: thiago-res@hotmail.com

RESUMO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é um distúrbio hematológico raro, caracterizado pela formação de microtrombos que levam a complicações graves como anemia hemolítica, febre, trombocitopenia, disfunção renal e neurológica. A PTT pode ser imunomediada ou congênita, sendo a primeira responsável pela maioria dos casos. A fisiopatologia envolve a deficiência da protease ADAMTS13, levando à formação de trombos disseminados. Nesse sentido, a ausência ou diminuição da protease ADAMTS13 é a principal

causa da doença, resultando na acumulação de grandes múltímeros de fator de Von Willebrand. A PTT, embora infrequente, apresenta alta taxa de mortalidade sem tratamento adequado. A doença afeta principalmente adultos, com incidência aumentando após os 40 anos, sendo mais prevalente em mulheres. O diagnóstico é desafiador devido à sobreposição de sintomas com outras condições e inclui a avaliação da atividade do ADAMTS13, com um sistema de pontuação chamado PLASMIC usado como ferramenta de triagem. O tratamento inicial consiste em plasmaférese e corticoides, seguido por rituximabe em casos refratários. A esplenectomia e o caplacizumabe são considerados em situações mais graves. Apesar dos avanços no tratamento, a PTT ainda apresenta desafios, com a necessidade de acompanhamento contínuo para prevenção de recaídas. As complicações agudas e crônicas, como isquemia mesentérica, infarto do miocárdio e alterações cognitivas, contribuem para a morbimortalidade associada à doença. O acompanhamento regular da atividade do ADAMTS13 é fundamental para a gestão a longo prazo.

Palavras-chave: púrpura, trombose, trombocitopenia, plasmaférese, corticoide.

ABSTRACT

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) is a rare hematological disorder, characterized by the formation of microthrombi that lead to serious complications such as hemolytic anemia, fever, thrombocytopenia, renal and neurological dysfunction. TTP can be immune-mediated or congenital, with the former being responsible for the majority of cases. The pathophysiology involves deficiency of the ADAMTS13 protease, leading to the formation of disseminated thrombi. In this sense, the absence or reduction of the ADAMTS13 protease is the main cause of the disease, resulting in the accumulation of large multiple Von Willebrand factors. TTP, although uncommon, has high mortality rates without adequate treatment. The disease mainly affects adults, with increasing consequences after the age of 40, being more prevalent in women. Diagnosis is prompted due to overlapping symptoms with other conditions and includes assessment of ADAMTS13 activity, with a scoring system called PLASMIC used as a screening tool. Initial treatment consists of plasmapheresis and corticosteroids, followed by rituximab in refractory cases. Splenectomy and caplacizumab are considered in more serious situations. Despite advances in treatment, PTT still presents challenges, with the need for continuous monitoring to prevent relapses. Acute and chronic complications, such as mesenteric ischemia, myocardial infarction and cognitive changes, lead to morbidity and mortality associated with the disease. Regular monitoring of ADAMTS13 activity is essential for long-term management.

Keywords: purpura, thrombosis, thrombocytopenia, plasmapheresis, corticosteroids.

1 INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é um distúrbio hematológico raro e grave, que sem tratamento tem associação com altas taxas de mortalidade, por isso a importância do reconhecimento e tratamento precoces. A PTT é um tipo de anemia hemolítica microangiopática e caracteriza-se, além da própria anemia hemolítica, também por febre, trombocitopenia, disfunção renal e disfunção neurológica. Em suma, a doença é causada por uma ausência ou diminuição congênita ou adquirida da protease de clivagem do fator de von

Willebrand ADAMTS13. Diante de uma baixa atividade de ADAMTS13, ocorre a formação de microtrombos e, conseqüentemente, a isquemia e danos aos órgãos-alvo, sendo o sistema nervoso central (SNC) e os rins os sistemas orgânicos mais frequentemente afetados pelo distúrbio. Ainda, a PTT pode ser dividida em imunomediada ou congênita, as duas categorias principais, sendo a primeira a responsável pela maioria dos casos. No caso de ser imunomediada, a doença também pode ser classificada como primária ou secundária devido a doenças sistêmicas, entre elas a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), lúpus sistêmico (LES) e pancreatite aguda (HANSEN; NILSSON; FREDERIKSEN, 2021; LAGHMOUCHI; GRAÇA; VOORBERG, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

A base do tratamento na PTT é a plasmaférese (PLEX) com corticoterapia em altas doses, e o acompanhamento adequado diminui de maneira expressiva a taxa de mortalidade, contudo complicações graves ocorrem frequentemente mesmo com tratamento. Além disso, devido à apresentação clínica com sobreposição com diversas outras condições e raridade da doença, seu diagnóstico é desafiador, o que contribui para aumentar a complexidade em torno da PTT. Dessa forma, com este artigo pretende-se promover a atualização de informações sobre a PTT, com a observação dos seus padrões atuais e dos avanços no campo de diagnóstico e tratamento (STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022; NUSRAT et al., 2023).

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à púrpura trombocitopênica trombótica, sobretudo aspectos relacionados à epidemiologia, fisiopatologia da doença e perspectivas atuais de diagnóstico e tratamento.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *trombotic*, *trombocitopenic*, *purpura*, *diagnosis*, and *treatment*. Foram encontrados 85 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 11 artigos pertinentes à discussão.

4 EPIDEMIOLOGIA

A PTT é considerada uma condição infrequente, uma vez que a sua incidência global é baixa: cerca de apenas 1 - 6 casos por milhão de adultos por ano. Porém, estudos sugerem que não há uma estatística exata que indique de fato a prevalência global da PTT, devido à variação do número total de casos de acordo com a região geográfica. Ademais, em relação à faixa etária, a doença ocorre em cerca de 90% das vezes em adultos, ocorrendo mais frequentemente após os 40 anos de idade (LAGHMOUCHI; GRAÇA; VOORBERG, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

Além da idade e localização geográfica, a PTT relaciona-se com o sexo, sendo as mulheres um grupo de risco, dado que são responsáveis por $\frac{2}{3}$ dos casos em adultos. Outrossim, a manifestação congênita da PTT (cPTT) mostrou-se uma causa comum da doença em gestantes e crianças, entretanto, pautada apenas por estimativas de especialistas, a prevalência da cPTT ainda é desconhecida, o que indica a necessidade de mais estudos para uma melhor compreensão. Portanto, a discussão epidemiológica e o conhecimento ampliado a respeito da doença torna-se crucial, dada a sua raridade e as suas variações na incidência com base em idade, sexo e fatores genéticos (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022).

5 FISIOPATOLOGIA

A PTT é uma condição patológica caracterizada por microtrombos disseminados, sobretudo em pequenos vasos, causando trombocitopenia, danos a múltiplos órgãos e hemólise. Isso ocorre devido à severa deficiência da protease ADAMTS13, a qual é responsável pela clivagem do fator de Von Willebrand (VWF) de grandes dimensões, que são proteínas essenciais para a coagulação sanguínea, e a sua fragmentação em unidades menores. Por conseguinte, a falta dessa protease, seja por causa genética ou por autoanticorpos adquiridos, gera o acúmulo de multímeros grandes de VWF na superfície do endotélio, causando uma formação trombótica disseminada, o que gera uma resposta biológica: a adesão e o consumo de plaquetas, fato que justifica a trombocitopenia (HANSEN; NILSSON; FREDERIKSEN, 2021; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

Portanto, a ADAMTS13, produzida em condições normais no fígado, tem a função vital de regular o tamanho dos VWF de grandes dimensões. Dessa forma, quando ocorre uma lesão vascular e o fluxo sanguíneo exerce força de cisalhamento sobre o endotélio, o VWF se desdobra e se estende, expondo os domínios que a ADAMTS13 reconhece e se liga. Esta interação entre a ADAMTS13 e o VWF desdobrado induz uma mudança na conformação da

ADAMTS13, ativando-a para que execute sua função: cortar o VWF estendido em tamanhos menores e mais manejáveis, prevenindo a formação excessiva de coágulos. No entanto, na PTT, a atividade da ADAMTS13 é drasticamente reduzida, logo os multímeros de VWF permanecem em sua forma com grandes dimensões, aglomerando plaquetas e formando microtrombos nos vasos sanguíneos (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

6 SINTOMATOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Classicamente, a PTT é definida pela pêntade: febre, sintomas neurológicos, trombocitopenia, anemia hemolítica e insuficiência renal. Entretanto, estudos atuais sinalizam que esses sintomas estão presentes em menos de 10% dos pacientes com quadro agudo da doença. Dessa forma, a suspeita clínica deve surgir em pacientes que apresentam trombocitopenia grave (plaquetas < 30.000/mL) e anemia hemolítica microangiopática. A anemia hemolítica cursa com alterações em exames laboratoriais, como a presença de esquizócitos no esfregaço de sangue periférico, diminuição da haptoglobina, elevação de reticulócitos, lactato desidrogenase (LDH) e de bilirrubina indireta. Em relação aos exames complementares é importante destacar que o teste de Coombs normalmente é negativo e as provas de coagulação são normais (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

A fisiopatologia da doença envolve a formação de trombos, sendo comum a ocorrência de sintomas relacionados a obstrução da microcirculação e isquemia de órgãos-alvo. O acometimento do SNC está presente em mais de 60% dos pacientes e as manifestações clínicas variam desde confusão mental, cefaléia, torpor, déficits focais, até convulsões, coma e acidente vascular cerebral. A função renal também pode estar prejudicada, marcada por hematúria, proteinúria e uma discreta elevação dos níveis de creatinina, sendo que a maioria dos casos não evolui com necessidade de hemodiálise. Outro sistema que pode ser afetado é o gastrointestinal, sendo comum as queixas de dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. É importante ressaltar que alguns pacientes também podem evoluir com um quadro grave de isquemia mesentérica. A isquemia cardíaca cursando com dor torácica e elevação dos níveis de troponina também é descrita na literatura (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

Na abordagem dos pacientes com suspeita de PTT, a primeira avaliação que deve ser feita é a atividade do ADAMTS13, sendo o diagnóstico confirmado quando o resultado for menor ou igual a 10%. Nos casos em que a atividade enzimática está diminuída, é importante diferenciar a PTT imunomediada da PTT congênita, por meio da dosagem de autoanticorpo

anti-ADAMTS13. Na ausência de autoanticorpo, uma análise do gene do ADAMTS13 é feita para confirmação da PTT congênita (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

O diagnóstico de PTT possui algumas limitações, tendo em vista a complexidade dos testes para avaliação da atividade do ADAMTS13. Sendo assim, um sistema de pontuação denominado PLASMIC (tabela 1) foi desenvolvido com a finalidade de inferir a probabilidade da atividade do ADAMTS13 ser diminuída. Esse escore apresenta uma elevada sensibilidade e baixa especificidade, sendo utilizado como uma ferramenta de triagem para pacientes com baixa probabilidade pré-teste de PTT. Cada item recebe um ponto, sendo que a somatória maior ou igual a cinco pontos sinaliza uma maior probabilidade de PTT (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

Tabela 1: Escore PLASMIC

VARIÁVEIS	PONTOS
Contagem de plaquetas < 30.000	1
Marcadores de hemólise (contagem de reticulócitos >2,5; Haptoglobina indetectável; Bilirrubina indireta >2)	1
Ausência de câncer ativo	1
Ausência de história de transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco	1
Volume Corpuscular Médio > 90	1
Razão Normalizada Internacional (RNI) < 1,5	1
Creatinina < 2	1

Fonte: Adaptado de STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022

7 TRATAMENTO

Por se tratar de uma urgência clínica, o tratamento da PTT não deve ser postergado até a confirmação do diagnóstica, sendo assim, deve-se colher sangue para avaliação da ADAMTS13 e, diante da suspeita clínica, iniciar imediatamente o tratamento com troca plasmática terapêutica (TPT) e corticoide. A conduta inicial, tanto para a PTT congênita quanto para autoimune, consiste em TPT diária e iniciada o mais precoce possível até que haja resposta clínica, definida pela contagem de plaquetas permaneça acima de $150 \times 10^9/L$ por, no mínimo, 2 dias. Além disso, é necessário que haja regularização dos níveis séricos de LDH e de quaisquer disfunções orgânicas relacionadas à PTT. O volume de plasma a ser trocado em cada sessão deve corresponder à 1-1,5 vez o volume de plasma paciente. Dessa forma, haveria reposição dos níveis de ADAMTS13 e remoção dos anticorpos anti-ADAMTS13 presentes no plasma do doente. Ademais, em quadros refratários, tal processo pode ser realizado duas vezes ao dia e, caso os níveis de ADAMTS-13 não apresentem melhora, deve-se considerar também a remoção de multímeros do fator de von Willebrand, citocinas pró-inflamatórias, auto

anticorpos e imunocomplexos (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

Além disso, diante da natureza autoimune da PTT, os corticoides também fazem parte do manejo inicial, desde que o paciente não possua contraindicações para seu uso. Tais medicações, sobretudo em doses maiores que as habituais, reduzem o número de sessões de TPT necessárias e a ocorrência de complicações associadas ao tratamento. Nesse sentido, inicialmente, recomenda-se o uso de 1mg/kg de prednisona por dia (COPPO; CUKER; GEORGE, 2018; ZHENG, 2021; STANLEY; KILLEEN; MICHALSKI, 2022).

A segunda linha de tratamento (necessária em até 50% dos casos) é o rituximabe, um anticorpo monoclonal cujo alvo é o antígeno CD20 das células B, o que, em teoria, inibe a formação de autoanticorpos contra ADAMTS-13. Esse fármaco é administrado em intervalos de 4 semanas caso a terapia inicial falhe, contudo, a melhora clínica pode levar até 2 semanas. De forma semelhante, a ciclosporina A, a vincristina, a ciclofosfamida e o bortezomibe são outras opções usadas em casos refratários para supressão da produção de autoanticorpos. Outrossim, estudos sugerem que o rituximabe pode evitar recorrências em pacientes com baixa atividade de ADAMTS-13. Contudo, é necessário considerar a relação entre o risco de um novo episódio e os possíveis efeitos colaterais do uso da medicação e, apesar de limitados, alguns estudos sugerem que os riscos do primeiro cenário superam o segundo (BAE; KIM; BANG, 2022; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022).

Caso o paciente ainda apresente as manifestações de PTT após as duas principais linhas de tratamento ou reincida (reincidência comumente ocorre 1 a 2 anos após o primeiro episódio), a esplenectomia deve ser considerada, pois teoriza-se que células B produtoras de autoanticorpos contra ADAMTS-13 localizadas no baço podem esquivar-se do tratamento inicial. Além disso, outro medicamento, aprovado para o tratamento da PTT, O caplacizumabe, é uma medicação de alto custo que age impedindo somente a ligação entre plaquetas e multímeros de vWF, ou seja, atua somente em uma parte da fisiopatologia da doença. Assim, deve ser usado junto à TPT e corticoides, para tratamento da deficiência de ADAMTS-13 (NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022).

8 PROGNÓSTICO

A PTT geralmente é uma doença fatal, porém, na atualidade, apresenta taxas de sobrevivência de até 80% devido à descoberta do tratamento. Apesar de diversas modalidades de tratamento, a morbimortalidade aumenta em 20% a cada episódio e a sobrevida a longo prazo também depende das comorbidades pré-existentes. O tratamento é considerado refratário

quando não há elevação das plaquetas acima de $150 \times 10^9/L$ associado a LDH persistentemente elevado (acima de 1,5). Aos pacientes refratários ou com muitas recidivas pode ser necessária a tentativa de tratamento com caplacizumabe, rituximabe ou realização de esplenectomia (HANLON; METJIAN, 2020; LEMIALE; VALADE; MARIOTTE, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022).

A principal causa da morte decorrente da PTT advém de suas complicações. Entre as complicações agudas, podem ser citadas a isquemia mesentérica, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, convulsões e insuficiência renal, sendo algumas vezes necessário a realização de transplante renal. Já as complicações crônicas englobam a probabilidade de desenvolver hipertensão arterial sistêmica, apresentação de déficits cognitivos e alterações psiquiátricas, principalmente depressão. Sendo assim, o acompanhamento longitudinal é importante para avaliar possíveis sequelas e novas intercorrências (HANLON; METJIAN, 2020; SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; NUÑEZ ZUNO; KHADDOUR, 2022).

O acompanhamento deve incluir a medição da atividade da ADAMTS-13 e de seus autoanticorpos na tentativa de prevenir recaída com a terapia preventiva e na decisão de realizar o tratamento preventivo. Segundo SUKUMAR et al. 2021, “a atividade da ADAMTS13 pode ser medida mensalmente durante 3 meses, depois a cada 3 meses durante 1 ano e, a seguir, a cada 6–12 meses se estiver estável. Se a atividade do ADAMTS13 diminuir consistentemente, um monitoramento mais frequente pode ser apropriado” (ZHENG, 2021; SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

9 CONCLUSÃO

A PTT é um distúrbio hematológico raro, caracterizado por uma deficiência da protease ADAMTS13, levando à formação de microtrombos, isquemia e danos aos órgãos-alvo. A doença apresenta-se com sintomas variados, como anemia hemolítica, febre, trombocitopenia, disfunção renal e neurológica. Seu diagnóstico é desafiador, dada a sobreposição de sintomas com outras condições e sua baixa incidência global. O tratamento inicial é urgente, envolvendo plasmaférese e corticoides, enquanto o rituximabe é uma opção de segunda linha em casos refratários. A esplenectomia e o caplacizumabe são considerados em casos persistentes ou recorrentes. Apesar do avanço nos tratamentos, a PTT ainda é uma doença grave, com morbimortalidade aumentando a cada episódio. Ademais, as complicações agudas e crônicas, como isquemia mesentérica e déficits cognitivos, destacam a importância do acompanhamento a longo prazo. A taxa de sobrevivência atual é de até 80%, mas as comorbidades pré-existentes

e as complicações decorrentes da PTT impactam a sobrevida a longo prazo, justificando o desenvolvimento de novos estudos a fim de se reduzir a morbimortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

- BAE, S. H.; KIM, S.-H.; BANG, S.-M. **Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura.** *Blood Research*, v. 57, n. S1, p. S37–S43, 30 abr. 2022.
- COPPO, P.; CUKER, A.; GEORGE, J. N. **Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine.** *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 3, n. 1, p. 26–37, 16 nov. 2018.
- HANLON, A.; METJIAN, A. **Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura.** *Therapeutic Advances in Hematology*, v. 11, p. 204062072090290, jan. 2020.
- HANSEN, D. L.; NILSSON, A. C.; FREDERIKSEN, H. **[Thrombotic thrombocytopenic purpura].** *Ugeskrift for Laeger*, v. 183, n. 42, p. V03210230, 18 out. 2021.
- LAGHMOUCHI, A.; GRAÇA, N. A. G.; VOORBERG, J. **Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, 11 nov. 2021.
- LEMIALE, V.; VALADE, S.; MARIOTTE, E. **Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions.** *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. Volume 17, p. 577–587, jun. 2021.
- NUÑEZ ZUNO, J. A.; KHADDOUR, K. **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management.** *StatPearls*, 27 Sep. 2023.
- NUSRAT, S. et al. **Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** *Genes*, v. 14, n. 10, p. 1956, 18 out. 2023.
- STANLEY, M.; KILLEEN, R. B.; MICHALSKI, J. M. **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.** *StatPearls*, 7 Abr. 2023.
- SUKUMAR, S.; LÄMMLE, B.; CATALAND, S. R. **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.** *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 3, p. 536, 2 fev. 2021.
- ZHENG, X. L. **The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 19, n. 8, p. 1864–1871, 30 jun. 2021.