

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: UM DISTÚRPIO HEMATOLÓGICO INCOMUM

Vanessa Tháís Moraes Araujo¹

Resumo

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) consiste em uma microangiopatia trombótica rara, causada pela deficiência da metaloproteinase ADAMTS13. Sem tratamento, apresenta altas taxas de mortalidade. Possui causas congênitas e autoimunes de etiologias não claramente estabelecidas. Este artigo tem como objetivo elucidar o diagnóstico precoce diante de um paciente com suspeita de PTT. Revisão bibliográfica do tema utilizando as bases de dados do Google Acadêmico, PubMed, Lilacs, Scielo para artigos publicados em português e inglês entre os anos de 2019 e 2024. Foram aplicadas as palavras-chave: “Púrpura trombocitopênica trombótica”, “trombótica”, “proteína ADAMTS13”. Os resultados encontrados abordam o diagnóstico desafiador da PTT frente as altas taxas de mortalidade caso não seja estabelecido o tratamento precoce. A PTT é um doença hematológica grave que requer uma abordagem precisa e acompanhamento a longo prazo para evitar recidivas e repercussões sistêmicas no indivíduo.

Palavras-chave: Púrpura trombocitopênica trombótica. Proteína ADAMTS13. Trombótica.

Abstract

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare thrombotic microangiopathy, caused by deficiency of the metalloproteinase ADAMTS13. Without treatment, it has high mortality rates. It has congenital and autoimmune causes of etiologies that are not clearly conditional. This article aims to elucidate the early diagnosis of a patient with suspected TTP. Bibliographic review of the topic using the Google Scholar, PubMed, Lilacs, Scielo databases for articles published in Portuguese and English between the years 2019 and 2024. The keywords were applied: “Thrombotic thrombocytopenic purpura”, “thrombotic”, “ADAMTS13 protein”. The results found address the required diagnosis of TTP in view of the high mortality rates if early treatment is not foreseen. TTP is a serious hematological disease that requires a precise approach and long-term follow-up to avoid recurrences and systemic repercussions on the individual.

Key-words: Thrombotic thrombocytopenic purpura. ADAMTS13 protein. Thrombotic.

Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica é um distúrbio causado pela deficiência da protease fator von Willebrand denominada ADAMTS13, cuja deficiência pode ser congênita ou imunomediada. Clinicamente, essa patologia é caracterizada por trombocitopenia, febre, anemia hemolítica microangiopática, com formação disseminada de microtrombos em pequenos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, isquemia de

¹ Graduanda de Medicina na Universidade do Planalto Catarinense (UNIPALAC).



diversos órgãos, os sistemas mais afetados incluem o neurológico, cardíaco e renal (Amaral *et al.*, 2020; Coppo *et al.*, 2019; Sukumar *et al.*, 2021). A PTT congênita é ocasionada por mutações patogênicas no gene ADAMTS13. Por outro lado, a PTT imunomediada resulta da deficiência da protease ADAMTS13 pela formação de autoanticorpos contra essa enzima. Além disso, a PTT imunomediada é subdividida em primária, quando não há uma patologia associada e secundária decorrente a doenças como HIV, síndrome antifosfolipídica, lúpus eritematoso sistêmico ou pancreatite aguda (Sukumar *et al.*, 2021; Verradier *et al.*, 2023).

A PTT é uma patologia incomum, com incidência global anual de 1 a 6 casos por milhão. No Brasil foram reconhecidos entre os anos de 2018 a 2023, 60 casos, com uma idade média de 36 anos, sendo 77% o sexo feminino. A faixa etária prevalente são os adultos que representam 90% dos casos, principalmente após os 40 anos de idade, sendo as mulheres responsáveis por 2/3 dos casos (Valandro *et al.*, 2024). A PTT congênita representa 3 a 5% de incidência, acomete principalmente crianças menores de 10 anos e gestantes (Ramirez *et al.*, 2023). A PTT imunológica representa 95% dos casos (Fonseca *et al.*, 2022). Em suma, conhecer o comportamento desta doença é essencial para profissionais da saúde para identificação de pacientes com esta patologia e o subsequente manejo precoce. Outrossim, tratamento iniciado rapidamente diminui as taxas de mortalidade de 80% para 10 a 20%, prevenindo, dessa forma, a probabilidade de complicações futuras e mortalidade de indivíduos com uma assistência de excelência prestada ao paciente (Silva *et al.*, 2023; Sukumar *et al.*, 2021).

Método

O método utilizado para elaborar esta revisão bibliográfica foi a pesquisa das palavras-chaves “Púrpura trombocitopênica trombótica”, “trombótica”, “proteína ADAMTS13” nas bases de dados Google Acadêmico, Pub Med, Lilacs e Scielo.

Primeiramente, foi utilizado o descritor Púrpura Trombocitopênica Trombótica nas bases de dados Pub Med, Google Acadêmico, Lilac, Scielo, entre os anos de 2019 a 2024, em português e inglês, encontrando os seguintes resultados:

Base de Dados	Número de artigos encontrados
Pub Med	1.577
Google Acadêmico	1.610
Lilacs	10
Scielo	472

Com a palavra-chave “trombótica”, entre os anos de 2019 e 2024, em português e inglês, foram encontrados os respectivos artigos:

Base de Dados	Número de artigos encontrados
Pub Med	33
Google Acadêmico	14.900
Lilacs	98
Scielo	0

Assim, para a realização deste artigo científico, foi selecionado a revisão bibliográfica a partir escolha do tema, busca por materiais de aprendizado nas bases



eletrônicas de dados, escolha das informações através dos estudos selecionados, análise de dados escolhidos e síntese dos resultados.

Resultados

O quadro clínico da PTT cursa com sintomas neurológicos observados em 2/3 dos pacientes, cujos sintomas são cefaleia, confusão mental, torpor, déficits focais, convulsões, acidente vascular cerebral e coma. O sistema gastrointestinal afetado, cursando com dores abdominais, náuseas vômitos em 1/3 dos casos, em casos mais graves, esses pacientes podem evoluir para isquemia mesentérica. A função renal pode estar comprometida em 40%, com níveis de creatinina elevada, hematúria e proteinúria, sendo rara as situações que necessitam de diálise. Além do mais, isquemia do miocárdio, manifestada por dor torácica e elevações dos níveis de troponina também podem ocorrer (Amaral *et al.*, 2020; Fonseca *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023). Ademais, 60% dos pacientes possuem outras condições associadas, como infecções, doenças autoimunes e gravidez. Deve-se suspeitar de PTTc em indivíduos menores de 18 anos ou associado com a gravidez (Sukumar *et al.*, 2021).

O diagnóstico da Púrpura Trombocitopênica Trombócita é complexo pela variabilidade da apresentação clínica e pelo fato de ser uma doença hematológica rara. Inicialmente, esse distúrbio foi caracterizado por febre, trombocitopenia grave (plaquetas < 30.000/ml), anemia hemolítica, lesão renal e sintomas neurológicos (Fonseca *et al.*, 2022). Contudo, como esse conjunto de sintomas estão presentes em menos de 10% dos pacientes agudizados, o raciocínio clínico deve-se iniciar diante de um quadro agudo em pacientes com trombocitopenia grave e anemia hemolítica microangiopática de causa desconhecida, com grave deficiência de ADAMTS13 (Silva *et al.*, 2023). Diante dessa suspeita clínica, o primeiro exame a ser realizado é a dosagem da proteína ADAMTS13, sendo o diagnóstico confirmado quando a dosagem ADAMTS13 encontra-se menor ou igual a 10%. Caso esta protease encontre-se diminuída, é necessário diferenciar a PTT em causas imunológicas ou congênitas através da dosagem de anticorpos anti-ADAMTS, esta se estiver presente, confirma o mecanismo imunológico. Caso contrário, deve-se realizar um estudo sobre o gene ADAMTS13 (Coppo *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2023).

Pelo fato do diagnóstico ser baseado na associação entre quadro clínico e baixa atividade da protease ADAMTS13, foi desenvolvido a pontuação PLASMIC para estimar a probabilidade da deficiência grave da ADAMTS13, visto que esse exame laboratorial se encontra restrito nos centros de referência. O escore possui alta sensibilidade e baixa especificidade, útil na triagem dos pacientes com suspeita dessa patologia. Esse escore engloba características clínicas e bioquímicas como contagem de plaquetas inferior a 30.000, marcadores de hemólise, ou seja, contagem de reticulócitos superior a 2,5; haptoglobina indetectável, bilirrubina indireta superior a 2. Ausência de câncer ativo, ausência de história de transplante de órgãos sólidos ou de células tronco, volume corpuscular médio superior a 90, razão normalizada internacional inferior a 1,5 e creatinina inferior a 2. Dessa maneira, cada variável pontua 1 ponto, uma pontuação de 6 a 7 determina a probabilidade em 80% de que a atividade ADAMTS13 seja inferior a 10%. Pontuação de 5 avaliou a probabilidade de 5 a 20% de diminuição da ADAMTS13. Pontuação de 0 a 4, associou a 0 a 4% a baixa atividade dessa enzima (Amaral *et al.*, 2020; Matsumoto *et al.*, 2023).

Além disso, são realizados exames complementares, como hemograma para avaliar se há aumento de reticulócitos, lactato desidrogenase, bilirrubina indireta, além de esquizócitos no esfregaço sanguíneo. O coagulograma apresenta-se normal e o teste



Coombs é negativo (Dekimpe *et al.*, 2023; Ramirez *et al.*, 2023). Para avaliar comprometimento cardíaco são usados a dosagem de Pró-BNP e troponina ultrasensível. Exame do sedimento urinário para verificar se há presença de proteinúria e hematúria (Verradier *et al.*, 2023).

É notório enfatizar que o escore PLASMIC deve ser utilizado somente em casos de suspeita de PTT associado ao quadro clínico típico com o intuito de obter o reconhecimento e tratamento precoce e, diminuir, dessa maneira, as taxas de mortalidade e complicações dessa doença (Sukumar *et al.*, 2021).

Discussão

Mediante o estabelecimento do diagnóstico da Púrpura Trombocitopênica Trombótica, deve-se iniciar imediatamente o tratamento devido ao risco de dano irreversível aos órgãos e morte precoce (Silva *et al.*, 2023) Nesse viés, para compreender a base desse suporte inicial, torna-se válido a compreensão da fisiopatologia da doença. Dessa maneira, a PTT resulta da deficiência da protease ADAMTS13 através de mecanismos imunológicos, principalmente por autoanticorpos anti-ADAMTS13 que inibem esta enzima (Zheng, 2021; Zuno *et al.*, 2024). A TTP congênita, consiste em uma doença microangiopática autossômica recessiva propiciada por mutações heterozigóticas nos genes ADAMTS13. Em condições normais, a lesão vascular e o fluxo sanguíneo excessivo efetuam uma força de cisalhamento sobre o endotélio. Por conseguinte, VWF se desdobra e se estende, expondo seus domínios a ligação da ADAMTS13. Com essa associação, a protease ADAMTS13 sofre uma mudança em sua conformação e torna-se ativada, permitindo que exerça sua função sobre o fator von Willebrand, ou seja, através do mecanismo de ação da ADAMTS13, o VWF é transformado em monômeros, que impedem a coagulação excessiva. Entretanto, a ausência desta enzima, favorece a formação de microtrombos ricos em plaquetas que se depositam em arteríolas e capilares causando isquemia, lesão de órgão-alvo e hemólise. Desse modo, a adesão e agregação das plaquetas nesses trombos, explica a trombocitopenia (Amaral *et al.*, 2020; Ramirez *et al.*, 2023; Verradier *et al.*, 2023).

Diversos mecanismos estão associados à sua implicação clínica, como a Síndrome Hemolítica Urêmica causada por *Escherichia Coli*, cujas toxinas liberadas por essa bactéria interferem a atividade ADAMTS13. Além do mais, doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípido podem contribuir para formação de autoanticorpos anti-ADAMTS13 (Herfurth *et al.*, 2022; Valandro *et al.*, 2024). Fármacos como ciclosporina, clopidogrel estão associadas a patologia da PTT. A gravidez, que cursa com diminuição da atividade ADAMTS13, principalmente se ocorrer a síndrome de HELP (Matsumoto *et al.*, 2023).

Logo após a obtenção das amostras de sangue para análise da metaloprotease ADAMTS13 e a confirmação do diagnóstico. É necessário iniciar o tratamento urgente pela alta gravidade da doença. Assim, é instituído primeiramente a terapia com plasmaférese, que consiste em uma substituição do plasma do paciente pelo plasma de doadores (Bootyby *et al.*, 2022). Sua eficácia encontra-se relacionada com a remoção de autoanticorpos ADAMTS13 e multímeros VWF do paciente doente, além do fornecimento de ADAMTS13 pelo doador de plasma (Dekimpe *et al.*, 2023; Herfurth *et al.*, 2022). A troca plasmática é iniciada com uma transferência de volume de 1,5 litros de plasma nos primeiros 3 dias, seguido por uma troca de 1 litro nos próximos dias. A suspensão é realizada somente após 2 dias consecutivos de normalização da contagem de plaquetas, que devem permanecer acima de $150 \times 10^9/L$ e RNI abaixo de 1,5 (Silva *et*



al., 2023). Em condições refratárias, é recomendado a plasmaférese duas vezes ao dia. Além da troca plasmática, os corticoides são administrados em conjunto, na ausência de contraindicação, visto que são eficazes na supressão dos autoanticorpos anti-ADAMTS13. São administrados metilprednisolona intravenosa (1 g/dia durante 3 dias, seguido de 1 mg/kg/dia de prednisona) ou prednisolona oral (1 mg/kg/dia), que possui o benefício de reduzir o número das sessões de plasmaférese e complicações atribuídos ao tratamento (Fonseca *et al.*, 2022; Zuno *et al.*, 2024).

Em casos refratários ou recorrentes são utilizados o rituximab, como segunda linha de tratamento, sendo utilizado em até 50% dos casos. Esse fármaco é um anticorpo monoclonal que possui como alvo o CD20 em células B, suprimindo a produção de autoanticorpos ADAMTS13, sendo eficazes para a PTTi refratária ou recorrente. É administrado em doses 375mg/m² de superfície corporal via intravenosa uma vez na semana, por 4 semanas consecutivas, com a melhora da doença em até 2 semanas. Ofeitos colaterais incluem reações mucocutâneas, hepatite B e imunossupressão prolongada. Ciclosporina A, vincristina, bortezomibe são outros fármacos de escolha (Fonseca *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023).

O caplacizumab, um fragmento de imunoglobulina, possui como mecanismo de ação a ligação ao domínio A1 do fator von Willebrand, limitando a ligação do VWF com o receptor de glicoproteína plaquetária Ib-IX-V e, conseqüentemente, impedindo a formação de trombos. Este fármaco encontra-se indicado aos pacientes em estado grave, como auxiliar da terapia inicial. Como impede somente a ligação entre plaquetas e o fator VWF, deve ser utilizado em terapia com TPT e corticoides. A dose recomendada de é caplacizumab 10 mg via intravenosa no primeiro dia de tratamento, seguido de 10 mg via subcutânea no primeiro dia após da troca plasmática, com uma duração de 30 dias após o término da plasmaférese. Possui como efeito adverso, o risco de sangramento, além do seu alto custo (Zheng, 2021). Por fim, em casos de PTT refratária, quando as plaquetas estão inferiores a 150x10⁹/L e LDH acima de 1,5; considera-se o tratamento com esplenectomia, pois células B produtoras de autoanticorpos contra ADAMTS13 encontram-se localizadas no baço e são associadas a falha da terapia (Boothby *et al.*, 2022). Além do mais, é válido evidenciar a contraindicação de infusão de plaquetas pelo risco de aumentar a formação de microtrombos, agravando o quadro clínico (Herfurth *et al.*, 2022; Zheng, 2021).

Após o tratamento inicial, torna-se necessário monitorizar o paciente pelo risco de recidivas da Púrpura Trombocitopênica Trombótica, principalmente em pacientes que inicialmente não foram medicados com imunossupressores (Boothby *et al.*, 2022). No mês seguinte, avalia-se a quantidade de plaquetas e ADAMTS13, valores de plaquetas inferiores a 150x10⁹/L e a ADAMTS13 inferiores a 10% sugere recidiva dessa microangiopatia. Em situações de plaquetas menores que 100x10⁹/L é realizado a internação do paciente para a análise imediatamente. Nos indivíduos com recidiva, reinicia-se plasmaférese, corticoterapia e rituximabe. O tratamento contínuo com rituximabe é avaliado em casos de recidivas recorrentes (Lemiale *et al.*, 2021; Zheng, 2021).

Contudo, diante do déficit de fármacos como rituximab e caplacizumab pelo seu alto valor e pelo baixo poder econômico em uma parcela da população. A troca de plasma torna-se a base do tratamento em conjunto com administração de corticosteroides. Sendo a plasmaférese ainda limitada a grandes centros de referência (Lemiale *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2023).

Em suma, pacientes com PTT são portadores de doença crônica e seu acompanhamento a longo prazo é essencial para prevenir recidivas e complicações como isquemia mesentérica, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e



insuficiência renal. Sendo estas complicações as maiores responsáveis pela morte de pacientes com PTT (Silva *et al.*, 2023).

Conclusão

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica é uma doença hematológica rara, caracterizada pela deficiência da protease ADAMTS13 por mecanismo imunomediado ou congênito. Cujo distúrbio perpetua a formação de microtrombos em pequenos vasos sanguíneos e a isquemia de órgãos-alvo. A PTT caracteriza-se por anemia hemolítica microangiótica e trombocitopenia grave. O diagnóstico é baseado no quadro clínico e deficiência da ADAMTS13. Além disso, a pontuação PLASMIC é utilizada na triagem para estabelecer a probabilidade da deficiência grave da ADAMTS13. É fundamental a intervenção precoce, pois as taxas de mortalidade são superiores a 80%, diminuindo para 10 a 20% quando instituído o auxílio imediato. Após a dosagem de sangue para avaliar a protease ADAMTS13 e suas repercussões clínicas, é realizado inicialmente a plasmaférese, que constitui em substituição do plasma do paciente, com a do doador. Sua eficácia encontra-se atribuída a remoção de fator von Willebrand e autoanticorpos, além do fornecimento de proteases ADAMTS13 do doador. A duração dessa terapia deve persistir até dois dias após o restabelecimento dos valores plaquetários e do LDH. Além disso, o tratamento consiste em corticoides, rituximab, caplacizumabe e por último esplenectomia em condições refratárias. Tendo em vista que são as altas taxas de mortalidade e risco elevado de complicações secundário ao PTT, torna-se imprescindível a assistência ao longo prazo de pacientes com essa doença crônica, com o intuito de melhorar o prognóstico de vida dos pacientes acometidos com essa microangiopatia rara.

Referências

AMARAL, Bruna et al. Terapias adicionais a plasmaférese como tratamento púrpura trombocitopênica trombótica. **Vittale –Revista de Ciências da Saúde**, Brasília, DF, v. 32, n. 3, p. 247-256, out. 2020. Acesso em 16, julho, 2024.

BOOTYBY, Aaron et al. Caplacizumab for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 11, p. 1387-1500, nov. 2022. Acesso em 16, julho, 2024.

COPPO, Paul et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. **Res Pract Thromb Haemost**, v. 3, n.1, p. 26-27, jan. 2019. Acesso em 17, julho, 2024.

DEKIMPE, Charlotte et al. Toward gene therapy for congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. **International Society on Thrombosis and Haemostasis**, v. 21, n. 5, p. 1090-1099, may. 2023. Acesso em 21, julho, 2024.

FONSECA, Gabriel et al. Uma análise acerca das características da púrpura trombocitopênica trombótica: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 7, jul. 2022. Acesso em 15, julho, 2024.

HERFURTH, Konstantin et al. Therapierefraktäre thrombotisch-thrombozytopenische



Purpura. **Die Innere Medizin**, German, v. 63, n. 3, p. 1307–1311, out. 2022. Acesso em 16, julho, 2024.

LEMIALE, Virginie, et al. Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions. **Dove Medical Press Limited**, Paris, France, v. 17, p. 577–587, jun. 2021. Acesso em 15, julho, 2024.

MATSUMOTO, Masanori et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. **International Journal of Hematology**, v 118, n. 5, p. 529–546, nov. 2023. Acesso em 15, julho, 2024.

RAMIREZ, Manoel et al. El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y sua plicación clínica. **Revista de Hematología**, México, v. 24, n. 2, p. 79-80, set. 2023. Acesso em 21, julho, 2024.

SILVA, Lorena et al. Púrpura Trombocitopênica Trombótica: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 32691-32700, dec. 2023. Acesso em 21, julho, 2021.

SUKUMAR, Senthil et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 3, p. 536, fev. 2021. Acesso em 18, julho, 2024.

VALANDRO, Bianca et al. Púrpura trombocitopênica trombótica. **Revista eletrônica Acervo Médico**, v. 24, p. 536, jul. 2024. Acesso em 16, julho, 2024.

VERRADIER, Agnes et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. **The American Society of Hematology**, Blood First Edition paper, v. 128, n. 21, may. 2023. Acesso em 21, julho, 2024.

ZHENG, Long. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Kansas, USA, v. 19, n.8, p. 1864-1871, may. 2021. Acesso em 19, julho, 2024.

ZUNO, Jorge et al. **Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>. Acesso em 18, julho, 2024.

