

## Uma análise acerca das características da púrpura trombocitopênica trombótica: uma revisão de literatura

An analysis of the characteristics of thrombotic thrombocytopenic purpura: a literature review

Un análisis de las características de la púrpura trombocitopénica trombótica: una revisión de la literatura

Gabriel de Lima Machado da Fonseca<sup>1</sup>, Maria Thereza Castilho dos Santos<sup>1</sup>, Emílio Pandeló Lima<sup>1</sup>, Tarcila Silveira de Paula Fonseca<sup>1</sup>, João Pedro Franco Cerqueira<sup>1</sup>, Willian Faustino da Conceição<sup>1</sup>, Marianna Ramalho de Sousa<sup>1</sup>, Emílio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). **Revisão bibliográfica:** A PTT é uma das microangiopatias trombóticas, caracterizada pela formação espontânea de trombos na microcirculação. É definida clinicamente por anemia hemolítica microangiopática (MAHA) e trombocitopenia moderada a grave, com ou sem sinais e sintomas de disfunção de órgão-alvo associada, incluindo envolvimento neurológico, cardíaco, gastrointestinal e renal. A PTT pode ser causada por deficiência hereditária grave da atividade plasmática da ADAMTS13 resultante de mutações na ADAMTS13 (uma desintegrina e metaloprotease com um motivo trombospondina tipo 1, membro 13), referida como TTP hereditária ou congênita, além de poder ser autoimune ou adquirida. **Considerações finais:** A PTT é uma das microangiopatias trombóticas, sendo uma emergência médica que requer rápido diagnóstico e manejo urgente em decorrência de suas complicações sistêmicas como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. É caracterizada por trombocitopenia com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, anemia, disfunção renal e bilirrubinemia indireta devido à anemia hemolítica intravascular. Dessa forma, é essencial a atenção ao paciente com PTT a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento evitando, assim, desfechos desfavoráveis.

**Palavras-chave:** Púrpura trombocitopênica trombótica, Hematologia, Microangiopatias trombóticas.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). **Bibliographic review:** TTP is a thrombotic microangiopathies characterized by the spontaneous formation of thrombi in the microcirculation. It is clinically defined by microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) and moderate to severe thrombocytopenia, with or without signs and symptoms of associated end-organ dysfunction, including neurological, cardiac, gastrointestinal, and renal involvement. PTT can be caused by a severe inherited deficiency of ADAMTS13 plasma activity resulting from mutations in ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with a type 1 thrombospondin motif, member 13), referred to as hereditary or congenital TTP and may be autoimmune or acquired. **Final considerations:** TTP is one of the thrombotic microangiopathies, being a medical emergency that requires rapid diagnosis and urgent management due to its systemic complications such as acute myocardial infarction and stroke. It is characterized by thrombocytopenia with schistocytes on peripheral blood smear, anemia, renal dysfunction, and indirect bilirubinemia due to intravascular hemolytic anemia. Thus, attention to patients with TTP is essential in order to provide adequate diagnosis and treatment, thus avoiding unfavorable outcomes.

**Keywords:** Thrombotic thrombocytopenic purpura, Hematology, Thrombotic microangiopathies.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT). **Revisión bibliográfica:** La PTT es una microangiopatía trombótica caracterizada por la formación espontánea de trombos en la microcirculación. Se define clínicamente por anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) y trombocitopenia de moderada a grave, con o sin signos y síntomas de disfunción orgánica terminal asociada, que incluye afectación neurológica, cardíaca, gastrointestinal y renal. El PTT puede ser causado por una deficiencia hereditaria grave de la actividad plasmática de ADAMTS13 como resultado de mutaciones en ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13), denominado PTT hereditario o congénito y puede ser autoinmune o adquirido. **Consideraciones finales:** La PTT es una de las microangiopatías trombóticas, siendo una urgencia médica que requiere un rápido diagnóstico y manejo urgente por sus complicaciones sistémicas como el infarto agudo de miocardio y el ictus. Se caracteriza por trombocitopenia con esquistocitos en frotis de sangre periférica, anemia, disfunción renal y bilirrubinemia indirecta por anemia hemolítica intravascular. Por lo tanto, la atención a los pacientes con PTT es fundamental para brindar un adecuado diagnóstico y tratamiento, evitando así desenlaces desfavorables.

**Palabras clave:** Púrpura trombótica trombocitopénica, Hematología, Microangiopatías trombóticas.

## INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma entidade bem definida de um grupo heterogêneo de doenças, as microangiopatias trombóticas (TMA). As TMAs se caracterizam por anemia hemolítica microangiopática com fragmentação de eritrócitos, trombocitopenia e sinais e sintomas de disfunção orgânica devido a distúrbios na microcirculação (KNOBL P, 2018; SUKUMAR S, et al., 2021).

A PTT é uma doença rara com uma incidência de cerca de 5 por milhão por ano (KNOBL P, 2018). A fisiopatologia da TTP é um defeito de uma desintegrina e metaloproteinase com um motivo de trombospondina tipo 1 membro 13 (ADAMTS13), seja geneticamente dando origem a TPP congênita ou pelo desenvolvimento de um autoanticorpo o que originina a TPP adquirida ou imune (WIERNEK SL, et al., 2018).

A ADAMTS-13, uma desintegrina e metaloprotease com repetições de trombospondina tipo 1, membro 13, é uma enzima sintetizada no fígado capaz de clivar grandes multímeros do do fator de Von Willebrand (VWF). Em condições fisiológicas, as células endoteliais liberam multímeros de VWF ultragrandes para a circulação. No sangue, esses multímeros exalam altas forças de cisalhamento e, em um ponto crítico, a força desdobra o domínio A2 do VWF. A ADAMTS-13 identifica este local e cliva o VWF progressivamente, levando a multímeros menores que são menos adesivos às plaquetas (ALWAN F, et al., 2019).

Os achados característicos da PTT incluem trombocitopenia com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, anemia, disfunção renal e bilirrubinemia indireta devido à anemia hemolítica intravascular. Os sintomas geralmente incluem febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (MAHA), anormalidades neurológicas e insuficiência renal na ausência de outra causa para esses achados, como hipertensão maligna, sepse ou câncer (SADLER JE, 2017; GOGIA P, et al., 2020).

A maioria desses pacientes apresenta deficiência grave de ADAMTS13, independentemente de apresentarem ou não sinais de lesão tecidual. No entanto, pacientes ocasionais com ADAMTS13 <10% do normal (<10 UI/dL) apresentam trombose microvascular com risco de vida, incluindo acidente vascular cerebral ou convulsões, muito antes de desenvolverem anemia hemolítica microangiopática ou trombocitopenia (SADLER JE, 2017; GOGIA P, et al., 2020).

A PTT é uma emergência médica quase sempre fatal se o tratamento adequado não for iniciado prontamente. Dessa maneira, é essencial o conhecimento acerca da doença a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento precoce tanto para PTT quanto para suas complicações. O objetivo do estudo foi analisar as características da púrpura trombocitopênica trombótica.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição e epidemiologia

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma TMA caracterizada pela formação espontânea de trombos na microcirculação (LEMIALE V, et al. 2021). É definida clinicamente por anemia hemolítica microangiopática (MAHA) e trombocitopenia moderada a grave, com ou sem sinais e sintomas de disfunção de órgão-alvo associada, incluindo envolvimento neurológico, cardíaco, gastrointestinal e renal. Insuficiência renal oligúrica ou anúrica que requer terapia de substituição renal não é uma característica típica da PTT (SAHA M, et al., 2017).

A PTT pode ser causada por deficiência hereditária grave da atividade plasmática da ADAMTS13 resultante de mutações na ADAMTS-13 (uma desintegrina e metaloprotease com um motivo trombospondina tipo 1, membro 13), referida como TTP hereditária ou congênita (ou cTTP) (ZHENG XL, et al., 2020).

De forma mais comum, a TTP é adquirida e devido a autoanticorpos que inibem a atividade plasmática de ADAMTS13, referido como TTP imunomediado (ou iTTP). Mais de 95% de todos os casos de PTT são iTTP, enquanto o cTTP é responsável por <5% dos casos. Em alguns grupos, como crianças pequenas e mulheres grávidas, o cTTP pode representar 25% a 50% de todos os casos de PTT (ZHENG XL, et al., 2020).

A incidência de PTT tem sido relatada em dois a quatro casos por milhão de pessoas por ano. A PTT ocorre mais frequentemente em mulheres (proporção mulher-homem de 3:2) com idade mediana na quarta década (COPPO P, et al., 2018).

### Fisiopatogenia

Os pacientes com PTT sofrem de aglomeração sistêmica de plaquetas em diferentes órgãos devido à falta de atividade da metaloprotease ADAMTS13. A metaloprotease ADAMTS13 é responsável pelo rápido processamento do fator de von Willebrand (VWF) recém-liberado. O VWF é sintetizado em células endoteliais e, após estimulação, polímeros de VWF ultragrandes (UL-VWF) são liberados na circulação sistêmica. O UL-VWF se desdobra sob alta tensão de cisalhamento e se estica em estruturas semelhantes a cordas, o que permite que o ADAMTS13 clive os polímeros UL-VWF desdobrados, evitando assim a formação espontânea de trombos na microvasculatura (LAGHMOUCHI A, et al., 2021).

A fisiopatologia é desencadeada pela formação de microtrombos nas arteríolas e capilares de múltiplos órgãos por todo o corpo. Esses trombos são causados pela ativação e agregação plaquetária sistêmica devido a uma falha na degradação do fator de von Willebrand (vWF) de alto peso molecular desdobrado. Esses microtrombos se depositam sistemicamente e causam disfunção generalizada de órgãos, incluindo pâncreas, glândulas supra-renais, coração, cérebro e rins. Como resultado, o paciente pode apresentar lesão renal aguda, acidente vascular cerebral, convulsão ou infarto do miocárdio (IM) (WIERNEK SL, et al., 2018).

Na maioria dos casos, o mecanismo de deficiência é resultado de autoanticorpos adquiridos contra ADAMTS-13 (conhecido como TTP imune), o que está de acordo com o achado de IgG anti-ADAMTS-13 positivo em alta porcentagem de casos durante a fase aguda. A maioria dos autoanticorpos inibe a atividade proteolítica de ADAMTS-13, limitando sua capacidade de clivar o vWF e, portanto, chamados de anticorpos inibidores. Não aparecem anticorpos inibidores em 10% a 25% dos casos; eles podem aumentar a depuração de ADAMTS-13 (ALWAN F, et al., 2019).

No entanto, em 25% dos casos, os autoanticorpos não estão presentes e o mecanismo da deficiência enzimática permanece obscuro. Isso pode ser explicado pela falta de sensibilidade dos ensaios em detectar outra forma de IgG e imunocomplexos, degradação de ADAMTS-13 por enzimas da sepse ou inibição por hemoglobina livre e interleucinas (ALWAN F, et al., 2019).

### Quadro clínico e diagnóstico

As apresentações da PTT variam significativamente e, portanto, os médicos devem manter um alto índice de suspeição para o diagnóstico; nos estágios iniciais, os sintomas podem ser inespecíficos, incluindo

fadiga, confusão, cefaléia, náuseas, mialgias, artralgis, dor abdominal e/ou lombar, vômito e diarreia. Com a progressão da doença, podem evoluir sinais e sintomas específicos de lesão de órgão. Sintomas neurológicos como acidente vascular cerebral isquêmico, coma e convulsões podem se desenvolver em aproximadamente 10% dos casos (SAHA M, et al., 2017; COPPO P, et al., 2018; MAAYAN H, et al., 2021).

Apenas 5% dos casos envolverão a pentade de critérios para o diagnóstico de PTT: febre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, acometimento renal e acometimento neurológico (LARA JP, et al., 2019).

As manifestações cardíacas da PTT podem ser variáveis, desde trombose arterial silenciosa e hipertensão acelerada, até Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), fibrilação atrial e Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Além disso, essas anormalidades plaquetárias e de coagulação também podem ser observadas na cardiopatia congênita cianótica (WIERNEK SL, et al., 2018).

Dor torácica e troponina I sérica elevada podem estar presentes na PTT aguda, mas o infarto do miocárdio com elevação ou sem elevação do segmento ST é raro. É importante ressaltar que um nível elevado de troponina sérica na apresentação é um evento comum (observado em até 60% dos pacientes) e representa um preditor independente de morte, refratariedade ao tratamento e subsequente infarto agudo do miocárdio. Estudo recente mostra que a insuficiência renal aguda pode ocorrer em mais de 50% dos casos de PTT (SAHA M, et al., 2017; COPPO P, et al., 2018).

A PTT é uma emergência médica e requer diagnóstico rápido e manejo urgente. A idade avançada, um nível muito alto de LDH (refletindo danos nos órgãos, bem como hemólise) e aumento do nível de troponina cardíaca no diagnóstico estão associados à morte e refratariedade ao tratamento. A avaliação da troponina cardíaca no momento do diagnóstico inicial para identificar os pacientes mais graves deve fazer parte da avaliação padrão (COPPO P, et al., 2018).

Os pacientes com PTT apresentam trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e vários graus de lesão orgânica. Esses sinais e sintomas se sobrepõem amplamente a outra microangiopatia trombótica – síndrome hemolítico-urêmica (SHU) – que inclui SHU associada à shigatoxina e SHU mediada pelo complemento. A distinção entre TTP e SHU baseia-se no teste da atividade plasmática de ADAMTS13. Uma atividade plasmática da ADAMTS13 inferior a 10 UI/dL (frequentemente referida como 10% da atividade normal da ADAMTS13) é a marca registrada da TTP; quando a atividade plasmática da ADAMTS13 é superior a 10 UI/dL, o diagnóstico de SHU deve ser considerado após a exclusão de outras causas secundárias de microangiopatia trombótica. A distinção entre PTT e SHU é crucial para o início de uma estratégia terapêutica adequada (ZHENG XL, et al., 2020).

As características clínicas acima não são específicas para PTT, e a apresentação de PTT pode se sobrepor à de outras síndromes de microangiopatia trombótica. No entanto, agora há evidências acumuladas de grandes séries de pacientes de que a deficiência adquirida grave de ADAMTS13 está associada a características clínicas específicas, como envolvimento renal leve e trombocitopenia grave em comparação com outras TMAs (COPPO P, et al., 2018).

O envolvimento renal leva ao aumento da creatinina sérica, oligo ou anúria e hemoglobinúria induzida por hemólise. A hemólise também pode causar icterícia e sinais de anemia; a trombocitopenia só às vezes está associada à púrpura, e o sangramento é raro (KNOBL P, 2018).

A amostra de sangue para evidência de trombocitopenia, hemólise microangiopática, atividade de ADAMTS13 e lesão de órgão-alvo deve ser coletada antes do início da terapia com plasma. Os pacientes com PTT apresentam trombocitopenia grave (contagem de plaquetas geralmente  $<30 \times 10^9/L$ ), hemoglobina e hematócrito diminuídos, Lactato Desidrogenase (LDH) significativamente elevada, haptoglobina baixa, bilirrubina indireta aumentada e presença de esquistócitos no esfregaço de sangue periférico (SAHA M, et al., 2017).

Como a hemólise ocorre intravascularmente, a quantidade de hemoglobina livre no plasma também aumenta. Os fatores de coagulação são normais e o teste direto de antiglobulina é negativo (HANSEN DL, et al., 2021).

O diagnóstico diferencial inclui síndrome hemolítico-urêmica por *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC-SHU), Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa), síndrome de Evans, síndrome antifosfolipídica, Coagulação Intravascular Disseminada (CID) e outras causas de MAT, incluindo hipertensão maligna, drogas e câncer disseminado. A PTI é um diagnóstico de exclusão e não deve ser feito até que outras causas de trombocitopenia sejam adequadamente excluídas (GOGIA P, et al., 2020).

É importante evitar confundir o diagnóstico de PTI com “trombocitopenia de origem desconhecida”, pois esta é uma entidade clínica distinta causada por uma trombocitopenia adquirida causada pela destruição imunológica das plaquetas (GOGIA P, et al., 2020).

Não é possível distinguir entre PTT imune e a congênita com base na apresentação clínica. A estreia antes dos 18 anos ou em conexão com a gravidez pode falar a favor do PTT hereditária ou congênita, pois foi demonstrado que metade dos pacientes que desenvolvem PTT em conexão com a gravidez têm essa herança de forma genética. Para pacientes com PTT hereditária infecção, gravidez e parto e ingestão de álcool podem ser gatilhos para um episódio agudo (HANSEN DL, et al., 2021).

### **PTT e Covid**

Existem várias manifestações da coagulopatia por Covid-19, como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e microangiopatias trombóticas. Em um estudo com 1.008 pacientes com COVID-19, que foram submetidos a angiotomografia pulmonar, até 40% dos pacientes apresentaram tromboembolismo pulmonar de ramos pequenos (TEHRANI HA, et al., 2021).

Existe uma ligação entre inflamação e lesão de órgãos por citocinas como interleucina 6, interleucina 17A, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , que são liberadas durante a fase de tempestade de citocinas da infecção. A hipercoagulabilidade é uma característica essencial da inflamação. As citocinas pró-inflamatórias levam à ativação plaquetária e também à cascata de coagulação na qual ocorre a trombose. Em pacientes especialmente com doença moderada a grave, especialmente em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), pode haver várias anormalidades nos dados laboratoriais, como trombocitopenia, Tempo de Protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial elevados, D-dímero elevado, LDH, degradação da fibrina (FDP), fibrinogênio e também várias citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (TEHRANI HA, et al., 2021).

Supõe-se também que pacientes com maior envolvimento pulmonar apresentam marcadores pró-inflamatórios mais elevados e, portanto, mais anormalidades na contagem de plaquetas e nas vias de coagulação. As citocinas pró-inflamatórias ativam os macrófagos teciduais, que expressam o fator tecidual (TF) e então as plaquetas e o fator VIII se ligam ao TF, assim ocorre a formação da trombina. Além disso, proteínas anti-coagulação, como o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e a proteína C<sub>s</sub>, são funcionalmente prejudicadas por essas citocinas. As plaquetas recrutadas liberam mais fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), então o TF seria ainda mais expresso e a cascata de coagulação seria amplificada (DARNAHAL M, et al., 2021; TEHRANI HA, et al., 2021).

Por outro lado, está comprovado que o vírus COVID-19 se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e, em seguida, regula negativamente essa enzima. Então a Angiotensina II aumentou. Esse incremento resulta em vasoconstrição e também na expressão de fatores teciduais, o que leva à trombose (TEHRANI HA, et al., 2021).

O ponto inicial de todas as microangiopatias trombóticas é o dano endotelial causado pelo vírus. Foi proposto que, ao ligar o SARS-CoV-2 ao receptor ACE-2, que é expresso nas células epiteliais das vias aéreas, as células endoteliais vasculares são danificadas. Químioatraentes pró-inflamatórios, incluindo C3a e C5a, são liberados, levando ao recrutamento de mais leucócitos. Os leucócitos são ativados e liberam mais citocinas (IL-6, TNF, IL-1). Essa liberação de citocinas leva a mais danos endoteliais e mais agregação plaquetária. Este é um ciclo vicioso (TEHRANI HA, et al., 2021; DARNAHAL M, et al., 2021).

A ADAMTS13 é uma protease que cliva os multímeros do fator von Willebrand em pequenos. A deficiência herdada ou adquirida dessa protease leva a multímeros gigantes do VWF que se ligam às

plaquetas e os fatores de coagulação promovem a cascata de coagulação. Acredita-se que seja essa disfunção endotelial que ligue o COVID a PTT, podendo levar a um dos piores desfechos, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) (DARNAHAL M, et al., 2021; SCULLY M, 2019).

### Tratamento

O diagnóstico oportuno da PTT é crucial, porque a PTT responde bem à troca de plasma (PEX), mas tem mortalidade superior a 90% se não for tratada. Devido à sua apresentação variada e muitas vezes inespecífica, um alto índice de suspeição é crítico. A pentade clássica da PTT, incluindo anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, febre, insuficiência renal e anormalidades neurológicas, ocorre em <5% a 10% dos casos (BHANDARI S e KUMAR R, 2019).

De fato, a hemólise microangiopática caracterizada por fragmentação de eritrócitos no esfregaço sanguíneo e trombocitopenia são as únicas características consistentes e, na ausência de outras causas óbvias, deve levar ao tratamento imediato da presumível PTT. A atividade da ADAMTS13 <10% no contexto de uma microangiopatia trombótica aguda confirma o diagnóstico de PTT, mas esse ensaio especializado não está imediatamente disponível em todas as instituições (ALWAN F, et al., 2019; DANE K e CHATUVERDI S, 2018; SCULLY M, et al., 2019).

As diretrizes de tratamento para PTI estão bem estabelecidas e incluem o uso de glicocorticóides ou imunoglobulina IV, dependendo da apresentação do paciente. O tratamento para TTP é a terapia de troca de plasma (PEX) (FERRARI B e PEYVANDI F, 2020).

A imunossupressão com corticosteroides (ou seja, prednisona, 1-2 mg/kg/dia) é útil em casos de PTT autoimune para suprimir a formação de anticorpos adicionais. Além disso, mesmo em outras formas de TMA, os esteróides podem ser úteis para reduzir o estresse de cisalhamento e melhorar a função endotelial. Os esteróides geralmente são mantidos até a remissão hematológica ou até a resolução do processo autoimune, o monitoramento da atividade da ADAMTS13 e dos anticorpos anti-ADAMTS13 é útil para orientar a terapia (KNOBL P, 2018; DANE K e CHATUVERDI S, 2018).

O Rituximab é um anticorpo monoclonal contra CD20, visando especificamente as células B, sendo administrado mais comumente durante a fase aguda do PTT autoimune, geralmente durante os primeiros dias de hospitalização ou logo após. A dosagem padrão de rituximabe é de 375 mg/m administrada semanalmente para um total de quatro doses, o que é recomendado tanto para episódios iniciais de PTT autoimune quanto para a fase aguda de episódios recorrentes (SUKUMAR S, et al., 2021; BHANDARI S e KUMAR R, 2019). No entanto, a eficácia do Rituximab é apenas transitória e, em até 50% dos casos, são necessários ciclos adicionais de Rituximab para manter uma atividade detectável de ADAMTS13 (HRDINOVÁ J, et al., 2018).

A PTT é uma emergência médica e o início imediato da PEX não deve esperar a confirmação laboratorial do diagnóstico. Ao fazer uma distinção clínica entre PTT e outras microangiopatias trombóticas, como síndrome hemolítica atípica, crise renal de esclerodermia, síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) e hipertensão maligna, pode ser um desafio no início do curso; estes devem ser considerados no cenário clínico apropriado, particularmente quando o envolvimento renal é proeminente (DANE K e CHATUVERDI S, 2018; GOSHUA G, et al., 2021).

As regras de previsão clínica, como o escore PLASMIC, podem facilitar as decisões precoces de tratamento, identificando pacientes que se beneficiariam do PEX. O escore PLASMIC atribui 1 ponto cada para contagem de plaquetas, variável de hemólise, ausência de câncer, nenhum órgão sólido ou transplante de células-tronco, razão normalizada internacional <1,5 e creatinina sérica <2 mg/dL e categoriza os pacientes como baixo (escore 0-4), risco intermediário (escore 5) e alto (escore 6 ou 7) para PTT (BHANDARI S e KUMAR R, 2019; DANE K e CHATUVERDI S, 2018).

A PEX é a base do manejo da PTT aguda e melhorou as taxas de sobrevida de <20% para >80%, além de melhorar sobrevida em 6 meses. Durante este procedimento, o volume de plasma de 1,5 vezes é removido e substituído pelo plasma do doador (plasma de doador único congelado fresco ou plasma inativado por vírus agrupado são fluidos de reposição aceitáveis; o criosobrenadante também é usado em alguns países) (KNOBL P, 2018; DANE K e CHATUVERDI S, 2018).

Durante a PEX, os autoanticorpos, UL-VWF MM, imunocomplexos e lodo são removidos, e ADAMTS13 e VWF-MM de composição normal são substituídos. Em pacientes com PTT, o PEX diário deve ser continuado até que as contagens de plaquetas e LDH estejam normais e os sinais de hemólise e disfunção orgânica tenham sido resolvidos. Em casos refratários e disfunção orgânica grave, a intensidade do tratamento pode ser aumentada aumentando o volume plasmático trocado ou realizando PEX duas vezes ao dia (DANE K e CHATUVERDI S, 2018; GOGIA P, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PTT é uma das microangiopatias trombóticas, sendo uma emergência médica que requer rápido diagnóstico e manejo urgente em decorrência de suas complicações sistêmicas como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. É caracterizada por trombocitopenia com esquistócitos no esfregaço de sangue periférico, anemia, disfunção renal e bilirrubinemia indireta devido à anemia hemolítica intravascular. Dessa forma, é essencial a atenção ao paciente com PTT a fim de propiciar adequado diagnóstico e tratamento evitando, assim, desfechos desfavoráveis.

## REFERÊNCIAS

1. ALWAN F, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2019; 133(15): 1644-1651.
2. BHANDARI S, KUMAR R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 2019; 380 (16): e23.
3. COPPO P, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018; 3(1): 26-37.
4. DANE K, CHATUVERDI S. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018; 2018(1): 539-547.
5. DARNALHAL M, et al. Covid-19 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2021; 15(1):72-74.
6. FERRARI B, PEYVANDI F. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*, 2020; 136(19): 2125-2132.
7. GOGIA P, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Revisiting a Miss and an Inevitable Consequence. *Cureus*, 2020; 12(7): e9283.
8. GOSHUA G, et al. Cost effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2021; 137(7): 969-976.
9. HANSEN DL, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ugeskr Laeger*, 2021; 183(42): V03210230.
10. HRDINOVA J, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica*, 2018; 103(7):1099-1109.
11. KNOBL P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*, 2018; 11(3): 220-226.
12. LAGHMOUCHI A, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Front Immunol*, 2021; 12: 757192.
13. LARA JP, et al. Diclofenac-induced thrombotic thrombocytopenic purpura with concomitant complement dysregulation: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 2019; 13(1):190.
14. LEMIALE V, et al. Unresponsive Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag*, 2021; 17: 577-587.
15. SADLER JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 2017; 130(10): 1181-1188.
16. SAHA M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*, 2017; 15(10): 1889-1900.
17. SCULLY M, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, 2019; 380(4): 335-346.
18. SCULLY M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 2019; 104 (10): 1916-1918.
19. SUKUMAR S, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*, 2021; 10(3): 536.
20. TEHRANI HA, et al. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); A case series and mini-review. *Int Immunopharmacol*, 2021; 93: 107397.
21. WIERNEK SL, et al. Cardiac implications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *World J Cardiol*, 2018; 10(12): 254-266.
22. ZHENG XL, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2020; 18(10): 2486-2495.