

BMJ Best Practice

Púrpura trombocitopênica trombótica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Oct 30, 2017

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	12
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Referências	28
Imagens	34
Aviso legal	35

Resumo

- ◇ Este tópico se concentra na PTT adquirida (idiopática).
- ◇ A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é um diagnóstico potencial em qualquer paciente com anemia hemolítica e trombocitopenia – 95% dos casos são fatais se não tratados.
- ◇ Os sintomas geralmente são inespecíficos, embora metade dos pacientes apresente anormalidades neurológicas. Pêntade de febre, insuficiência renal, anemia hemolítica, trombocitopenia e alterações neurológicas são observadas com frequência, embora a maioria dos pacientes não apresente a pêntade inteira.
- ◇ O exame de esfregaço de sangue periférico é fundamental e mostra evidências de anemia hemolítica microangiopática com eritrócitos fragmentados (esquistócitos) e trombocitopenia.
- ◇ A consulta urgente com um hematologista é recomendada para casos suspeitos.
- ◇ A terapia com plasmáfereze é a base do tratamento da PTT adquirida (idiopática).
- ◇ Disfunções renais e neurológicas são as principais complicações.

Definição

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma síndrome clínica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática e por púrpura trombocitopênica. Embora as descrições originais incluam uma pêntade de anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopênica, disfunção neurológica, disfunção renal e febre, a maioria dos pacientes não apresenta a totalidade da pêntade. Não há características patognomônicas da PTT. Sem tratamento, a PTT geralmente é fatal. A fisiopatologia pode envolver a ausência da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13), que resulta em multímeros de von Willebrand incomumente grandes que causam agregação plaquetária e subsequente trombocitopenia e microtrombos. Algumas evidências sugerem que pelo menos 33% dos pacientes com PTT idiopática podem ter deficiência grave da ADAMTS-13.[1]

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma das considerações ao se decifrar o quadro clínico mais abrangente de microangiografia trombótica, que pode ser clinicamente similar, porém distinta na etiopatogênese e no tratamento. A síndrome hemolítico-urêmica é uma síndrome similar, mas em geral tem um componente renal mais pronunciado e é causada pela toxina Shiga produzida em certas infecções por *E coli*. A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) é uma microangiopatia mediada pelo complemento que pode se apresentar clinicamente mascarada como PTT, mas é decorrente de anormalidades na regulação do complemento.[2]

Epidemiologia

A PTT é um distúrbio raro. Em um estudo, a incidência padronizada para idade-gênero da PTT associada à síndrome hemolítico-urêmica é de 6.5 casos por milhão por ano nos EUA, 2.2 por milhão por ano no Reino Unido e de 3.2 por milhão por ano em Saskatchewan, Canadá.[7] Outro estudo estimou a incidência da PTT em 4 a 11 casos por milhão por ano nos EUA.[8] Evidências sugerem que a incidência de PTT está aumentando.[9]

A incidência de PTT e síndrome hemolítico-urêmica é mais alta nas mulheres e nas pessoas negras.[8] [7] Nos EUA, entre 65% e 75% dos pacientes com PTT são mulheres, e até 44% são negros.

A maioria dos pacientes que apresentam deficiência grave da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13) como causa da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) tem idade entre 20 e 59 anos.[8] Outra fonte relata uma média de idade de 39 anos (intervalo de 19 a 71 anos).[10]

Etiologia

A causa subjacente pode envolver a produção de multímeros incomumente grandes do fator de von Willebrand (FvW). Em seu relatório do primeiro paciente diagnosticado com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), Moschowitz descreveu trombos hialinos nas arteríolas terminais do rim e do músculo cardíaco.[11] Mais tarde, descobriu-se que esses trombos hialinos eram agregados de plaquetas ricos em FvW (não fibrina), que se acredita serem estimulados pela presença de multímeros de FvW incomumente grandes. Acredita-se que esses multímeros permaneçam na circulação devido à falta da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13), que geralmente os cliva.[12] [13] [14] [15] Na PTT adquirida (idiopática), acredita-se que a falta da ADAMTS-13 seja secundária a um processo autoimune. Por essa razão, o tratamento é voltado para a supressão do sistema imunológico (com corticosteroides

ou imunoterapia com rituximabe), interrupção da agregação plaquetária (com aspirina e dipiridamol) e substituição da ADAMTS-13 (com plasmaférese).

Fisiopatologia

O fator de von Willebrand (FvW) tem 2 funções na hemostasia. Ele age como uma proteína carregadora para o fator VIII, protegendo assim o fator VIII da rápida degradação, e como uma ponte que conecta as plaquetas ao endotélio danificado. A ADAMTS-13 (um acrônimo para desintegrina e metaloprotease com domínios semelhantes à trombospondina-1) é uma enzima que normalmente cliva multímeros grandes do FvW, quando estes são liberados das células endoteliais, em vários tamanhos; esses fragmentos circulam no plasma e participam na hemostasia normal. Quando a ADAMTS-13 é deficiente ou inativa, multímeros incomumente grandes do FvW são liberados na circulação e interagem com as membranas plaquetárias. A interação desencadeia a agregação de plaquetas circulantes em locais de alto estresse de cisalhamento intravascular, o que, por sua vez, resulta em trombos no sistema da microvasculatura. Esses trombos microvasculares resultam na pêntrade clássica de sintomas da PTT: anemia hemolítica microangiopática, púrpura trombocitopênica, sintomas neurológicos (por exemplo, cefaleia, confusão, visão turva, zumbido, letargia e convulsões), febre e doença renal.

Um estressor adicional (como infecção, gravidez) deve ser colocado no paciente antes que a PTT se manifeste. Isso é corroborado por estudos de camundongos nocaute transgênicos que não possuem ADAMTS-13 e não apresentam manifestações de PTT até que um estressor adicional, como a toxina Shiga da cepa O157 de *Escherichia coli*, seja aplicado.[16] Também é suportado pela observação de que alguns pacientes com PTT adquirida (idiopática) entram em remissão apesar de terem autoanticorpos anti-ADAMTS13 persistentes e na ausência grave de atividade de ADAMTS13.[17]

O estudo de registro de PTT japonês revelou que os pacientes com microangiopatia trombótica adquirida (TMA) poderiam ser amplamente agrupados em 3 categorias: PTT idiopática, síndrome hemolítico-urêmica (SHU) idiopática e TMAs secundárias. As TMAs secundárias foram observadas em grupos heterogêneos de pacientes e foram associadas a medicamentos, doenças do tecido conjuntivo, malignidades, transplante, gravidez, infecção por *E coli* O157:H7 e outros fatores. Todos os pacientes com deficiência de ADAMTS-13 grave e adquirida foram positivos para o inibidor da ADAMTS-13.[18] Houve relatos de microangiopatia trombótica adquirida (TMA) associada ao uso de agentes específicos para câncer (por exemplo, imunotoxinas, anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina quinase).[19]

Classificação

Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítico-urêmica

Não há sistema rígido de classificação para a PTT. Classicamente, a PTT e a síndrome hemolítico-urêmica têm sido consideradas um espectro clínico da mesma síndrome. Tem sido debatido se estas condições deveriam ser consideradas entidades distintas. A síndrome hemolítico-urêmica pode resultar de uma infecção com a cepa O157:H7 de *Escherichia coli*.

A síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa), que às vezes pode ser clinicamente indistinguível da PTT, é uma doença ultraórfã (ou seja, ocorre no intervalo de 10-15 por 100,000 pessoas ou menos) e é decorrente de defeitos genéticos nos reguladores do complemento, como o fator H e o fator I do complemento.[2] [3]

Essa entidade é uma condição crônica que requer avaliação especial e exclusão da PTT e da síndrome hemolítico-urêmica (SHU) para o diagnóstico.

British Committee for Standards in Haematology: subgrupos de PTT^[4]

O British Committee for Standards in Haematology propôs os seguintes subgrupos de PTT:

- PTT idiopática aguda (o tipo mais comum de PTT e o foco deste tópico)
- PTT congênita
- PTT associada ao HIV
- PTT associada à gestação
- PTT associada a medicamento
- PTT associada à pancreatite

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher negra de 40 anos de idade com sobrepeso apresenta um pródromo de 1 a 2 semanas de fadiga e mal-estar com diarreia e vômitos. O exame físico é normal, exceto por leve confusão e petéquias em seus membros inferiores. Os exames laboratoriais mostram um hematócrito de 25% e uma contagem plaquetária de $10 \times 10^9/L$ (10,000/microlitro). A lactato desidrogenase está aumentada. A creatinina sérica é 97.2 micromoles/L (1.1 mg/dL). O esfregaço de sangue periférico mostra eritrócitos fragmentados (esquistócitos) e uma contagem de reticulócitos aumentada.

Outras apresentações

As apresentações atípicas incluem a PTT sem esquistócitos, onde estes esquistócitos podem estar ausentes no esfregaço nas primeiras 24 a 48 horas (mas, geralmente são encontrados na avaliação do esfregaço na apresentação); isquemia digital periférica,[5] que ocorre quando os microtrombos interrompem o fluxo sanguíneo para os dedos; ou morte súbita cardíaca, que é diagnosticada por exame post mortem do coração exibindo microtrombos na vasculatura.[6]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é um diagnóstico clínico que deve ser feito com a ajuda de um médico treinado em hematologia. Não há achados patognomônicos nos exames laboratoriais, e o diagnóstico é feito por meio de uma combinação de fatores. Antes de a plasmaférese efetiva estar disponível, a grande maioria dos pacientes desenvolvia 5 características clínicas (uma pêntade) que caracteriza a doença:

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia com púrpura
- Insuficiência renal aguda (geralmente menos acentuada na PTT que na síndrome hemolítico-urêmica)
- Anormalidades neurológicas (geralmente mais acentuadas na PTT que na síndrome hemolítico-urêmica)
- Febre.

Com o advento do tratamento eficaz, é raro que todas essas características sejam observadas, e o diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer paciente com trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. Deve-se realizar uma consulta de urgência com um hematologista assim que houver suspeita do diagnóstico.

História e exame físico

A condição se manifesta, na maioria das vezes, em pacientes entre 30 e 50 anos de idade. Geralmente, há um pródromo inespecífico, que é seguido pelo início dos componentes da pêntade. As manifestações neurológicas estão presentes na maioria dos pacientes e variam de alterações sutis, como confusão e cefaleia intensa, até anormalidades neurológicas focais (similares a acidente vascular cerebral [AVC] ou a ataques isquêmicos transitórios), convulsões e coma. A febre pode estar presente em alguns pacientes, mas a presença de calafrios e de febre alta e com picos deve levantar suspeita de coagulação

intravascular disseminada ou sepse. Sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal podem estar presentes e ser secundários a microtrombos no intestino. No entanto, a diarreia também pode estar relacionada à infecção por *Escherichia coli*, sugerindo o diagnóstico de síndrome hemolítico-urêmica em vez de PTT. Púrpura, equimoses e menorragia decorrentes da trombocitopenia também podem ser observadas em 20% dos casos.

Uma história de gestação pode estar presente; a gestação pode ser a causa da PTT, mas também pode sugerir pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou a síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP), que devem ser excluídas. Uma cuidadosa história de medicamentos deve ser colhida para identificar tanto causas conhecidas de PTT (agentes quimioterápicos, agentes antiplaquetários, quinina) quanto causas isoladas de trombocitopenia.

O exame clínico pode revelar sinais neurológicos focais ou sinais de sangramento como púrpura e equimose. A pressão arterial deve ser medida e é normal; pressão arterial aumentada deve levantar suspeita de hipertensão maligna (se a elevação for acentuada) ou de pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome HELLP (se a paciente estiver grávida).

Exames diagnósticos

Um hemograma completo confirmará a anemia e a trombocitopenia na ausência de leucopenia. O grau de trombocitopenia varia, mas é necessário que haja plaquetas reduzidas para o diagnóstico de PTT. Uma contagem plaquetária $<20 \times 10^9/L$ está presente em aproximadamente 95% dos pacientes. O exame do esfregaço de sangue periférico mostra hemólise microangiopática, evidenciada pela presença de esquistócitos.

[Fig-1]

A contagem de reticulócitos geralmente está elevada. A lactato desidrogenase e a bilirrubina geralmente estão elevadas como marcadores de hemólise.[30] Os estudos da coagulação devem estar normais, embora os níveis de dímero D estejam muito frequentemente elevados. O teste de Coombs direto deve ser negativo para descartar anemia hemolítica autoimune. A ureia e a creatinina estão tipicamente elevadas, refletindo disfunção renal. Embora a disfunção renal seja classicamente menos acentuada que a observada na síndrome hemolítico-urêmica, a insuficiência renal grave ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com PTT. A urinalise pode revelar proteinúria.

Foram desenvolvidos ensaios para medir a atividade da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13). A atividade da ADAMTS-13 pode ser baixa, e inibidores da sua atividade geralmente podem ser demonstrados em pacientes com PTT. Esses testes são confirmatórios, uma vez que os resultados não são devolvidos a tempo para fazer um diagnóstico imediato. Existe debate sobre se o ensaio da atividade da ADAMTS-13 pode ajudar no manejo dos pacientes com PTT. Ele não parece prever quem responderá à plasmaférese. Estudos demonstraram que os múltiplos domínios da ADAMTS-13 são frequentemente o alvo de imunoglobulinas anti-ADAMTS-13 (inibidores) em pacientes com PTT adquirida (idiopática). A imunossupressão poderia funcionar reduzindo esse inibidor.[31]

Fatores de risco

Fortes

etnia negra

- A incidência relativa entre pessoas negras é 9 vezes a de pessoas não negras.[8] Quarenta e quatro por cento dos pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) nos EUA são negros.[8] [10]

sexo feminino

- Entre 65% e 75% dos pacientes com PTT são mulheres.[8]

obesidade

- A avaliação de 105 pacientes com PTT clássica demonstrou que a obesidade acentuada foi um fator de risco para a PTT, associada a uma razão de chances de 7.6.[20] Dos pacientes, 55% têm um índice de massa corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$. [10]

gestação (parto próximo ou período pós-parto)

- A PTT é diagnosticada durante a gestação ou no pós-parto em 12% a 25% dos casos; 75% desses episódios ocorrem perto do momento do parto.[21]

terapias para câncer

- A PTT se desenvolve em $<1\%$ dos pacientes que recebem mitomicina.[22] Associações também são observadas com ciclosporina, gencitabina e tacrolimo.[23] [24]
- Mais recentemente, houve relatos de microangiopatia trombótica associada ao uso de agentes específicos para câncer (por exemplo, imunotoxinas, anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina quinase).[19]

Fracos**Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)**

- Um pequeno estudo demonstrou uma razão de chances de 30 a 35.[25]

transplante de medula óssea

- Esse subtipo não responde bem ao tratamento convencional.[26]

agentes antiplaquetários

- O clopidogrel foi implicado como uma causa em 1 por 1600 a 5000 pacientes tratados.[27] A ticlopidina e o clopidogrel são os 2 medicamentos mais comuns associados com a PTT em bancos de dados da Food and Drug Administration (FDA). Exames laboratoriais indicam que a maioria dos casos de PTT associada à tienopiridina envolve um anticorpo contra a enzima metaloprotease que cliva o fator de von Willebrand (ADAMTS-13), manifestando-se com trombocitopenia grave e respondendo à plasmáfereze terapêutica; uma minoria de casos de PTT associada à tienopiridina se manifesta com insuficiência renal grave, envolve dano celular endotelial direto e é menos responsiva à plasmáfereze terapêutica.[28]

quinina

- Em um estudo de caso de 123 pacientes, 11% dos casos foram associados ao uso de quinina.[29]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

pródromo inespecífico (comum)

- O tempo mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 1 semana.^[32]

sintomas neurológicos graves (coma, anormalidades focais, convulsões) (comum)

- Prevalência aproximada de 45%.^[10]

sintomas neurológicos leves (cefaleia, confusão) (incomum)

- Prevalência aproximada de 14%.^[10]

febre (incomum)

- Prevalência aproximada de 20%.^[32]

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 30 e 50 anos (comum)

- A maioria dos pacientes que apresentam deficiência grave da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13) como causa da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) tem idade entre 20 e 59 anos.^[8] Outra fonte relata uma média de idade de 39 anos (intervalo de 19 a 71 anos).^[10]

sintomas digestivos (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal) (comum)

- Esses sintomas podem ser secundários a microtrombos no intestino. Se a síndrome hemolítico-urêmica for incluída na análise, a diarreia poderá estar relacionada à infecção por *Escherichia coli*. Prevalência aproximada de 54%.^[10]

fraqueza (incomum)

- Prevalência aproximada de 20%.^[32]

sintomas de sangramento (púrpura, equimoses, menorragia) (incomum)

- Prevalência aproximada de 20%.^[32]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
contagem plaquetária <ul style="list-style-type: none"> • O grau de trombocitopenia varia, mas é necessário que haja plaquetas reduzidas para o diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). A contagem plaquetária é $<20 \times 10^9/L$ em aproximadamente 95% dos pacientes.^[32] 	reduzidos

Exame	Resultado
hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Prevalência aproximada de 80%.^[32] 	<8 g/L
haptoglobina <ul style="list-style-type: none"> A haptoglobina é significativamente reduzida durante a hemólise.^[33] 	reduzidos
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Os esquistócitos podem estar ausentes no esfregaço nas primeiras 24 a 48 horas, mas geralmente são encontrados na avaliação do esfregaço na apresentação. [Fig-1] 	esfregaço microangiopático com esquistócitos
contagem de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Tipicamente elevada na PTT. 	elevada
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades renais leves de proteinúria e insuficiência renal ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes.^[32] 	proteinúria
ureia e creatinina <ul style="list-style-type: none"> Insuficiência renal grave ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes.^[32] 	aumentada
teste de Coombs direto <ul style="list-style-type: none"> Para descartar anemia hemolítica autoimune. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ensaios da atividade da enzima ADAMTS-13 e títulos dos inibidores <ul style="list-style-type: none"> Existe debate sobre se o ensaio da atividade da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13) pode ajudar no manejo de pacientes com PTT. Ele não parece prever quem responderá à plasmaférese.^[1] 	atividade reduzida

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome hemolítico-urêmica (SHU)	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comumente observada em crianças. • Os pacientes demonstram mais insuficiência renal e menos sintomas neurológicos. • Alguns especialistas acreditam que é impossível distinguir entre a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a SHU e que elas são a continuidade de uma patologia, enquanto outros acreditam que elas são entidades distintas. • Deve-se ter cautela ao fazer esse diagnóstico, pois seria prejudicial recusar o tratamento de plasmaférese, que pode potencialmente salvar vidas, se o verdadeiro diagnóstico fosse PTT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Associada à infecção por <i>Escherichia coli</i> O157:H7, que é detectada nas fezes.
Síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa)	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas clínicos podem ser análogos aos da PTT/SHU no cenário agudo. • A natureza recorrente dos sintomas, ou se o paciente for refratário à plasmaférese convencional, deverá levantar a suspeita para este diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticada por exclusão da PTT e da SHU (isto é, nível de ADAMTS-13 normal; coprocultura negativa para <i>Escherichia coli</i> O157:H7) no cenário clínico correto. • Os níveis ou testes genéticos de reguladores do complemento associados à SHUa, se presentes, serão úteis; no entanto, em 30% a 50% dos pacientes, esses ensaios podem ser negativos devido a mutações novas ou desconhecidas.[2] [3]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão maligna	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem se apresentar com microangiopatia, anemia, trombocitopenia, comprometimento renal e disfunção neurológica. No entanto, é extremamente improvável que um paciente com PTT venha a apresentar hipertensão grave. A hemólise microangiopática em pacientes com hipertensão maligna desaparece e a trombocitopenia remite com o manejo da pressão arterial (PA). O paciente terá hipertensão grave: por exemplo, PA sistólica >200 mmHg, PA diastólica >130 mmHg. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.
coagulopatia intravascular disseminada (CIVD)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com CIVD tipicamente parecem mais agudamente doentes que pacientes com PTT. Eles também podem apresentar sangramento tardio após trauma, como punção por agulha. Algumas vezes, a CIVD associada a malignidades ocultas ou francas pode ser difícil de distinguir da PTT. Uma pesquisa para malignidade sistêmica, incluindo uma biópsia da medula óssea, é apropriada quando os pacientes com PTT têm características clínicas atípicas ou não respondem à plasmaférese.[34] 	<ul style="list-style-type: none"> O prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada com dímero D elevado sugere CIVD.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sepse	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes com sepse apresentam hipotensão, febre e outros sintomas de sepse. O tratamento da infecção subjacente deve corrigir a trombocitopenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes frequentemente têm febre mais pronunciada e contagem de leucócitos elevada com desvio à esquerda. O esfregaço de sangue periférico pode mostrar vacúolos no citoplasma de neutrófilos, os quais são altamente específicos para bacteremia. As hemoculturas podem ser positivas. A avaliação contínua para documentar uma infecção sistêmica é recomendada para determinar a adequação de uma plasmáfêrese contínua.[35]
Púrpura trombocitopênica idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Esses pacientes não apresentam insuficiência renal, sintomas neurológicos, microangiopatia ou febre, os quais são observados em pacientes com PTT. 	<ul style="list-style-type: none"> O esfregaço de sangue periférico é suave, exceto pela presença de trombocitopenia. Eles não devem ter esquistócitos.
Pré-eclâmpsia	<ul style="list-style-type: none"> Nova elevação da PA e proteinúria após 20 semanas de gestação em uma mulher grávida. Embora a gestação seja um fator de risco para a PTT e a proteinúria possa estar presente, os pacientes com PTT geralmente não apresentam PA elevada. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico.
Síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia (HELLP)	<ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil distinguir entre a PTT e a síndrome HELLP em algumas gestantes. A síndrome HELLP é sugerida por proteinúria precedente e hipertensão seguida de pré-eclâmpsia. A síndrome HELLP se desenvolve no terceiro trimestre, enquanto a PTT pode ocorrer em qualquer ponto durante a gestação. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames de sangue mostram hemólise com um esfregaço de sangue microangiopático, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia. Pode haver evidências de CIVD nos estudos da coagulação.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Vasculite associada a doença do tecido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Características clínicas de doença do tecido conjuntivo como lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou síndrome antifosfolipídica.[36] 	<ul style="list-style-type: none"> • Fator antinuclear (FAN) positivo no LES. • Positivo para anticorpos anticardiolipina e anti-beta-2 glicoproteína I na síndrome antifosfolipídica.
Febres hemorrágicas	<ul style="list-style-type: none"> • História de viagem para área endêmica. • Causa manifestações hemorrágicas incluindo petéquias, equimoses ou sangramento evidente das gengivas, nariz, mucosas ou locais de flebotomia. Pode mimetizar a PTT. 	<ul style="list-style-type: none"> • O esfregaço de sangue periférico geralmente é negativo, mas pode revelar esquistócitos. • Testes sorológicos confirmam o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

O principal objetivo do tratamento dos pacientes com PTT adquirida (idiopática) é restaurar a contagem plaquetária normal e promover a remissão dos sintomas do paciente. Uma combinação de terapia de plasmaférese e corticosteroides é a base do tratamento. Medidas adicionais incluem agentes antiplaquetários, ácido fólico em altas doses e transfusões de eritrócitos e plaquetas. Os pacientes são mantidos em aspirina em longo prazo para reduzir a agregação plaquetária. A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) pode ser difícil de distinguir da síndrome hemolítico-urêmica (SHU). O tratamento de ambas as condições é o mesmo em adultos, mas a distinção das duas doenças é mais importante em crianças, pois a síndrome hemolítico-urêmica suspeitada em crianças deve ser tratada com cuidados de suporte.[37]

Tratamento inicial

A plasmaférese deve ser iniciada dentro de 24 horas após a apresentação, pois o atraso diminui a chance de resposta.[38] Embora estudos prévios tenham sugerido que o tratamento deva incluir plasmaférese de um único volume diariamente,[39] [40] [41] uma diretriz britânica citou benefícios para o início urgente de plasmaféreses com volume de 1.5 para reduzir a mortalidade.[4]

Se a plasmaférese não estiver disponível, os pacientes deverão ser transferidos para um local onde ela possa ser realizada. Se o início da plasmaférese for protelado, infusão de plasma poderá ser usada (30 mL/kg/dia). A PTT associada ao transplante de medula óssea é menos propensa a responder à plasmaférese e não é conveniente nesta população de pacientes.[42] Sugeriu-se a realização de testes iniciais de gravidez, para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e para hepatite B e C antes da plasmaférese (se possível),[4] pois a gravidez e o HIV são considerados fatores de risco para a PTT, e as infecções de hepatite B e C foram associadas à PTT.

Potenciais inibidores da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13) são removidos e a ADAMTS-13 é substituída em todo o plasma. O teste inicial (isto é, antes da plasmaférese) para a enzima ADAMTS-13 pode ser útil para se descobrir esse tipo de PTT.[4] A plasmaférese melhorou a mortalidade de >90% para um valor entre 10% e 30%. Um estudo randomizado prospectivo do Canadian Apheresis Group avaliou a plasmaférese versus infusão de plasma em pacientes com PTT. A plasmaférese melhorou a mortalidade (22% versus 37%).[43] Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados para a plasmaférese no tratamento da PTT continuou a mostrar esse benefício, e nenhuma outra terapia única de reposição de fluidos foi superior.[41]

A plasmaférese deve ser ajustada conforme necessário com base no estado clínico, na contagem plaquetária e na lactato desidrogenase (LDH). Ela pode ser ajustada para a resposta plaquetária até duas vezes ao dia ou para volume dobrado uma vez ao dia. A supressão da plasmaférese é realizada por meio de esquema de retirada gradual lenta. A supressão prematura da plasmaférese pode resultar em deterioração clínica, e a experiência tem mostrado que o ideal é esperar até que a contagem plaquetária e a LDH do paciente tenham melhorado e estabilizado por 3 dias antes de iniciar o esquema de retirada gradual lenta. Os pacientes começam a receber infusão de plasma de maneira gradual e depois inicia-se o esquema gradual de retirada completa de terapia com plasma. Aproximadamente 90% dos pacientes responderão à plasmaférese dentro de 3 semanas; a maioria responde dentro de 10 dias.

Os pacientes também devem receber corticosteroides. A combinação de plasmaférese e corticosteroides permanece como o padrão de cuidados, embora não haja estudos que comparem especificamente essa combinação com a plasmaférese isolada. O uso de corticosteroides baseia-se em evidências históricas

de que alguns pacientes com sintomas limitados podem responder a corticosteroides isolados.[44] Não há consenso sobre o tipo de corticosteroide que deve ser administrado.

Aspirina e dipiridamol também podem ser adicionados, mas o uso desses agentes ainda é controverso. A fisiopatologia da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) gira em torno da agregação plaquetária que causa microtrombos e, portanto, o uso desses agentes teoricamente faz sentido. A adição de aspirina e dipiridamol à plasmaférese foi avaliada em um ensaio prospectivo e randomizado.[45] Ele demonstrou uma taxa de resposta global similar entre os grupos, mas uma tendência de redução na mortalidade a 15 dias no grupo da combinação. Nenhum excesso de sangramento foi observado no grupo de tratamento. Depois que o episódio agudo remite, os pacientes são mantidos em aspirina em longo prazo para reduzir a agregação plaquetária. Em pacientes com trombocitopenia grave (isto é, contagem plaquetária $<10 \times 10^3/\text{microlitro}$), alguns médicos defendem evitar o uso de agentes antiplaquetários por receio de provocar complicações de sangramento. O dipiridamol pode não estar disponível em alguns países (por exemplo, ele foi descontinuado nos EUA).

Cuidados de suporte

As medidas de suporte incluem a suplementação com folato, a transfusão de eritrócitos e a transfusão de plaquetas. Os pacientes podem receber suplementação com folato para uma suposta deficiência relativa de folato decorrente da hemólise e da alta demanda de folato. No entanto, altas doses de ácido fólico podem obscurecer uma deficiência de vitamina B12, e a suplementação também pode resultar em náuseas, perda de apetite, irritabilidade e perda de sono. Não há um único valor de corte confiável para a transfusão de eritrócitos, mas os pacientes são submetidos à transfusão de acordo com a necessidade clínica. A transfusão de plaquetas pode ser considerada para um paciente com sangramento ou quando procedimentos invasivos e acessos centrais são necessários para a plasmaférese. Embora antes se acreditasse que isso desencadeasse uma piora da doença, uma revisão retrospectiva não deu suporte a essa impressão.[46]

Doença refratária

Se a condição clínica do paciente se deteriorar ou se o paciente não responder à plasmaférese, o tratamento poderá incluir vincristina, rituximabe, ciclofosfamida, ciclosporina ou esplenectomia. A eficácia e os benefícios comparativos dessas terapias não foram estabelecidos em ensaios clínicos randomizados e controlados, e todos os pacientes com doença refratária devem ser encaminhados para um centro especializado e/ou para a participação em ensaios clínicos.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 das células B. Ele é usado frequentemente para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B. Estudos avaliaram esse medicamento em processos autoimunes, incluindo a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) adquirida (idiopática), porque ele é um método relativamente fácil e seguro de atingir a produção de anticorpos. Uma revisão sistemática do rituximabe no manejo da PTT adquirida (idiopática) refratária e/ou recidivante constatou que a maioria dos pacientes tratados com rituximabe (aproximadamente 95%) alcançou a remissão completa em semanas após a administração inicial.[47] A taxa de recidiva relatada foi baixa nesse subgrupo de pacientes, o qual tinha uma taxa de recidiva prevista de até 60%. No entanto, é necessário cuidado na interpretação desses dados devido à duração mediana relativamente curta do acompanhamento. O rituximabe está se tornando mais comumente usado que outros agentes imunossupressores nos EUA.

Existem relatos de casos e pequenos estudos retrospectivos que sugerem que a vincristina pode ser temporariamente associada à recuperação plaquetária na PTT refratária.[45] [48] [49] Pequenos relatos

de casos e o benefício teórico da imunossupressão dão suporte ao uso da ciclofosfamida no tratamento da PTT refratária.[50] [51] [52] A ciclosporina está associada a um aumento do risco de microangiopatia após transplante de medula óssea, mas também mostrou alguma atividade no tratamento da PTT intermitente refratária grave e da PTT após transplante autólogo de medula óssea.[53] [54] A duração ideal do tratamento com ciclosporina não é clara, e parece haver recidivas após a interrupção da terapia.

Anteriormente à plasmaférese, a esplenectomia foi tentada em combinação com corticosteroides para o tratamento da PTT adquirida (idiopática), com algumas respostas em longo prazo. Com o advento da plasmaférese, seu benefício foi questionado. Uma revisão analisou a experiência de 20 anos com PTT em um único centro[55] e descobriu que 9 em 10 pacientes submetidos a esplenectomia para PTT refratária desenvolveram uma resposta completa, de modo que a esplenectomia pode ser considerada para a doença refratária. Depois da esplenectomia, os pacientes apresentam risco mais alto de infecções bacterianas fatais e devem ser instruídos a buscar tratamento clínico urgente no caso de afecção febril. Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos. Outra revisão sugeriu que a esplenectomia pode oferecer algum benefício na doença recidivante/incessante. De 5 novos casos e 87 pacientes da literatura que realizaram esplenectomia para PTT refratária ou recidivante, apenas 8% tiveram doença refratária após a esplenectomia e outros 17% apresentaram recidiva.[56]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)	
PTT adquirida (idiopática): episódio agudo	
1a	plasmaférese
mais	corticosteroides
adjunto	agentes antiplaquetários
adjunto	ácido fólico e/ou transfusões
2a	imunossupressão
3a	esplenectomia

Em curso (resumo)	
PTT adquirida (idiopática): após a resolução de episódio agudo	
1a	aspirina em longo prazo

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

PTT adquirida (idiopática): episódio agudo

1a

plasmaférese

- » A plasmaférese deve ser iniciada dentro de 24 horas após a apresentação, pois o atraso diminui a chance de resposta.[38] Embora estudos prévios tenham sugerido que o tratamento deva incluir plasmaférese de um único volume diariamente,[39] [40] [41] uma diretriz britânica citou benefícios para o início urgente de plasmaféreses com volume de 1.5 para reduzir a mortalidade.[4]
- » A plasmaférese é ineficaz em crianças com suspeita de síndrome hemolítico-urêmica (a qual deve ser descartada) e tem menor probabilidade de ser eficaz na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) associada ao transplante de medula óssea; ela não deve ser realizada nessas situações.
- » A plasmaférese deve ser ajustada conforme necessário com base no estado clínico, na contagem plaquetária e na lactato desidrogenase (LDH). A supressão deve começar depois que a contagem plaquetária e a LDH do paciente tenham melhorado e estabilizado; o ideal é aguardar 3 dias antes de iniciar o esquema de retirada gradual lenta.
- » Os pacientes começam a receber infusão de plasma de maneira gradual e depois inicia-se o esquema gradual de retirada completa de terapia com plasma. Aproximadamente 90% dos pacientes responderão à plasmaférese dentro de 3 semanas (a maioria responde dentro de 10 dias).
- » Se a plasmaférese não estiver disponível, os pacientes deverão ser transferidos para um local onde ela possa ser realizada. Se o início da plasmaférese for protelado, infusão de plasma poderá ser usada (30 mL/kg/dia).
- » Sugeriu-se a realização de testes iniciais de gravidez, para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e para hepatite B e C antes da plasmaférese (se possível),[4] pois a gravidez e o HIV são considerados fatores de risco para

Agudo

mais

a PTT, e as infecções de hepatite B e C foram associadas à PTT.

corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» prednisolona: 1 mg/kg/dia por via oral

OU

» metilprednisolona: 1 g/dia por via intravenosa por 3 dias

» Os corticosteroides permanecem como padrão de cuidados, associados à plasmaférese, embora não haja nenhum estudo que compare a plasmaférese isolada com a plasmaférese com corticosteroides.[44] Não há consenso sobre o tipo de corticosteroide que deve ser administrado.

adjunto

agentes antiplaquetários

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» aspirina: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia

-e-

» dipiridamol: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» O uso desses agentes permanece controverso. A fisiopatologia da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) gira em torno da agregação plaquetária que causa microtrombos e, portanto, o uso desses agentes teoricamente faz sentido.

» A adição de aspirina e dipiridamol à plasmaférese foi avaliada em um ensaio prospectivo e randomizado.[45] Ele demonstrou uma taxa de resposta global similar entre os grupos, mas uma tendência de redução na mortalidade a 15 dias no grupo da combinação. Nenhum excesso de sangramento foi observado no grupo de tratamento.

» Os pacientes são mantidos em aspirina em longo prazo para reduzir a agregação plaquetária.

» Em pacientes com trombocitopenia grave (isto é, contagem plaquetária $<10 \times 10^3/$

Agudo

microlitro), alguns médicos defendem evitar o uso desses agentes antiplaquetários por receio de complicações de sangramento.

» O dipiridamol pode não estar disponível em alguns países (por exemplo, ele foi descontinuado nos EUA).

adjunto ácido fólico e/ou transfusões

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido fólico**: 3-5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes podem receber suplementação com folato para uma suposta deficiência relativa de folato decorrente da hemólise e da alta demanda de folato. No entanto, altas doses de ácido fólico podem obscurecer uma deficiência de vitamina B12, e a suplementação também pode resultar em náuseas, perda de apetite, irritabilidade e perda de sono.

» Não há um único valor de corte confiável para a transfusão de eritrócitos, mas os pacientes são submetidos à transfusão de acordo com a necessidade clínica.

» A transfusão de plaquetas pode ser considerada para um paciente com sangramento ou quando procedimentos invasivos e acessos centrais são necessários para a plasmaférese. Embora antes se acreditasse que isso desencadeasse uma piora da doença, uma revisão retrospectiva não deu suporte a essa impressão.^[46]

» O risco de doenças infecciosas transmitidas por transfusão a partir de uma unidade padrão de plasma fresco congelado é o mesmo que para uma unidade de eritrócitos: o risco de vírus da imunodeficiência humana (HIV) é de 1:2,100,000; o risco de vírus T-linfotrófico humano (HTLV) é de 1:2,000,000; o risco de hepatite C é de 1:1,900,000; o risco de hepatite B é de 1:58,000 a 1:269,000.

2a imunossupressão

Opções primárias

» **vincristina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

Agudo

» **rituximabe**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia

OU

» **ciclosporina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
A biodisponibilidade pode ser diferente para cada marca

» O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20 das células B. Ele é usado frequentemente para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B. Estudos avaliaram esse medicamento em processos autoimunes, incluindo a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) adquirida (idiopática), porque ele é um método relativamente fácil e seguro de atingir a produção de anticorpos.[47] O rituximabe está se tornando mais comumente usado que outros agentes imunossupressores nos EUA.

» Existem relatos de casos e pequenos estudos retrospectivos que sugerem que a vincristina pode ser temporariamente associada à recuperação plaquetária na PTT refratária.[45] [48] [49]

» Pequenos relatos de casos e o benefício teórico da imunossupressão dão suporte ao uso da ciclofosfamida no tratamento da PTT refratária.[50] [51] [52]

» A ciclosporina está associada a um aumento do risco de microangiopatia após transplante de medula óssea, mas também mostrou alguma atividade no tratamento da PTT intermitente refratária grave e da PTT após transplante autólogo de medula óssea.[53] [54] A duração ideal do tratamento não é clara, e parece haver recidivas após a interrupção da terapia.

3a esplenectomia

» Anteriormente à plasmaférese, a esplenectomia foi tentada em combinação com corticosteroides para o tratamento da PTT adquirida (idiopática), com algumas respostas em longo prazo. Com o advento da plasmaférese, seu benefício foi questionado. Uma revisão analisou a experiência de 20 anos com PTT em um único centro[55] e

Agudo

descobriu que 9 em 10 pacientes submetidos a esplenectomia para PTT refratária desenvolveram uma resposta completa.

» Depois da esplenectomia, os pacientes apresentam risco mais alto de infecções bacterianas fatais, em aproximadamente 1 por 1500 pacientes-anos, e devem ser instruídos a buscar tratamento clínico de emergência no caso de afecção febril.

» Pelo menos 2 semanas antes da esplenectomia, os pacientes devem receber vacina pneumocócica polivalente, vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b e vacina meningocócica quadrivalente de polissacarídeos.

Em curso

PTT adquirida (idiopática): após a resolução de episódio agudo

1a aspirina em longo prazo

Opções primárias

» **aspirina**: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes são mantidos em aspirina em longo prazo para reduzir a agregação plaquetária.

Novidades

Caplacizumab

Caplacizumab é uma imunoglobulina de domínio variável único humanizado antifator de von Willebrand (nanocorpo) que tem como alvo o domínio A1 do fator de von Willebrand. Ele inibe a interação entre multímeros ultragrandes do fator de von Willebrand e plaquetas, prevenindo a agregação plaquetária. Caplacizumab demonstrou eficácia na remissão mais rápida quando adicionado à plasmaférese em um estudo de fase II.[\[57\]](#)

Recomendações

Monitoramento

Durante o tratamento ativo, os pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) devem ser submetidos a hemogramas diários e a exames para lactato desidrogenase (LDH) a fim de monitorar a resposta da doença. Uma vez em remissão, os hemogramas devem ser verificados nas consultas de acompanhamento. A frequência dessas verificações varia de acordo com o tempo. Inicialmente, os hemogramas devem ser verificados várias vezes por semana, depois uma vez por semana e depois com menor frequência, dependendo do julgamento clínico. A realização de hemogramas frequentes permite que os valores basais sejam monitorados e potencialmente detectar precocemente recidiva quando as contagens começam a cair. Não é possível prever quando um paciente possa ter uma recidiva, mas o risco mais elevado ocorre em curto prazo.

Instruções ao paciente

É importante que os pacientes compareçam a todas as consultas agendadas. Os pacientes deverão buscar atendimento médico de emergência se desenvolverem qualquer sinal que possa indicar recorrência, incluindo petéquias e alterações neurológicas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico	curto prazo	média
Multímeros incomumente grandes do fator de von Willebrand (FvW) causam agregação plaquetária e o desenvolvimento de microtrombos, o que causa disfunção de órgãos-alvo decorrente da isquemia. Algumas anormalidades neurológicas serão corrigidas com o tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) subjacente. Os pacientes podem apresentar notável recuperação neurológica com o tratamento.		
disfunção renal	curto prazo	média
Multímeros incomumente grandes do FvW causam agregação plaquetária e o desenvolvimento de microtrombos, o que ocasiona disfunção de órgãos-alvo decorrente da isquemia. O tratamento incide na PTT subjacente.		
infarto agudo do miocárdio	curto prazo	baixa
Multímeros incomumente grandes do FvW causam agregação plaquetária e o desenvolvimento de microtrombos, o que ocasiona disfunção de órgãos-alvo decorrente da isquemia. Estudos sugerem que isso possa ocorrer em até 18% dos pacientes que apresentam microangiopatias trombóticas, como a PTT. ^[61] A taxa pode ser tão alta quanto 40%, pois menos da metade dos pacientes nessa coorte retrospectiva foi diagnosticada com PTT; o restante dos pacientes apresentou várias outras etiologias para a microangiopatia trombótica. A presença de PTT não exige nenhuma alteração no manejo do infarto agudo do miocárdio (IAM); o tratamento habitual é fornecido.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações associadas a cateter central	curto prazo	baixa
As complicações incluem infecção, sangramento e pneumotórax. Embora a plasmaférese possa, algumas vezes, ser realizada por meio de cateteres intravenosos periféricos, muitos pacientes precisam colocar cateteres centrais para a troca. Estima-se a partir de um estudo que a taxa dessas complicações seja de aproximadamente 25%, e os óbitos decorrentes de complicações da plasmaférese foram relatados como sendo de 2%. ^[62] A presença de PTT não exige nenhuma alteração no manejo dessas complicações; o tratamento habitual dessas complicações é fornecido.		
complicações específicas da plasmaférese	curto prazo	baixa
Elas incluem infecção sistêmica, trombose venosa, hipotensão com necessidade de dopamina e doença do soro. Trocas maciças de líquidos ocorrem com a plasmaférese, o que pode resultar em hipotensão. Também existe a possibilidade de infecção sistêmica a partir da administração de plasma. Esse risco é estimado em 26%. ^[62]		
complicações do tratamento com corticosteroides em longo prazo	longo prazo	média
O risco de efeitos adversos como osteoporose, intolerância à glicose e infecções é similar ao risco para outros pacientes que precisam de tratamento de longa duração com corticosteroides e varia com a extensão do tratamento e a dose.		
doenças infecciosas transmitidas por transfusão	variável	baixa
<p>Nos EUA, o risco de doenças infecciosas transmitidas por transfusão a partir de uma unidade padrão de plasma fresco congelado é o mesmo que para uma unidade de eritrócitos: o risco de vírus da imunodeficiência humana (HIV) é de 1:2,100,000; o risco de vírus T-linfotrófico humano (HTLV) é de 1:2,000,000; o risco de hepatite C é de 1:1,900,000; o risco de hepatite B é de 1:58,000 a 1:269,000. Essas frequências podem variar em outras partes do mundo.</p> <p>Os pacientes que contraem essas infecções de hemoderivados devem ser tratados de acordo com o padrão de atendimento. Uma alta suspeita clínica da possibilidade dessas infecções deve ser mantida dada a grande exposição de pacientes com PTT a produtos de plasma.</p>		

Prognóstico

Com o uso da plasmaférese, a mortalidade caiu de >90% para um valor entre 10% e 30%. O prognóstico do paciente é ideal quando há um diagnóstico rápido e o tratamento é iniciado o quanto antes possível. Aproximadamente 90% dos pacientes responderão à plasmaférese dentro de 3 semanas; a maioria responde dentro de 10 dias. Embora não seja possível prever quem apresentará resposta, aqueles sem deficiência grave da enzima de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS-13) e sem evidências de inibidores da ADAMTS-13 parecem ter maior probabilidade de apresentar respostas transitórias ou incompletas à terapia.^[58] Aqueles com deficiência grave da enzima ADAMTS-13 têm maior probabilidade de apresentar uma evolução com recidiva.^[59] ^[60] Coma na apresentação é um sinal de prognóstico desfavorável.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em:
2012

Artigos principais

- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158:323-335. [Texto completo](#)
- Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1432-1436. [Texto completo](#)
- Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med.* 1925;36:89.
- Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood.* 1996;87:4223-4234. [Texto completo](#)
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:1585-1594.
- Moore JC, Hayward CP, Warkentin TE, et al. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood.* 2001;98:1842-1846. [Texto completo](#)
- Banno F, Kokame K, Okuda T, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2006;107:3161-3166. [Texto completo](#)
- Patton JF, Manning KR, Case D, et al. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1994;47:94-99.
- Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2420-2427.
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325:393-397.
- Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374:511-522. [Texto completo](#)

Referências

1. Vesely SK, George JN, Lammle B, et al. ADAMTS-13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003;102:60-68. [Texto completo](#)

2. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-1687.
3. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1279. [Texto completo](#)
4. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158:323-335. [Texto completo](#)
5. Chang JC, Kathula SK. Various clinical manifestations in patients with thrombotic microangiopathy. *J Investig Med*. 2002;50:201-206.
6. Wajima T, Johnson EH. Sudden cardiac death from TTP. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6:108-110.
7. Miller D, Kaye JA, Shea K, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology*. 2004;15:208-215.
8. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1432-1436. [Texto completo](#)
9. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States - analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol*. 1995;50:84-90.
10. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, et al. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;407-423. [Texto completo](#)
11. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. *Arch Intern Med*. 1925;36:89.
12. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87:4223-4234. [Texto completo](#)
13. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339:1585-1594.
14. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2002;100:710-713. [Texto completo](#)
15. Moore JC, Hayward CP, Warkentin TE, et al. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood*. 2001;98:1842-1846. [Texto completo](#)
16. Banno F, Kokame K, Okuda T, et al. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006;107:3161-3166. [Texto completo](#)

17. Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292-299.
18. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: database of Nara Medical University during 1998-2008. *Intern Med*. 2010;49:7-15. [Texto completo](#)
19. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5858-5866.
20. Nicol KK, Shelton BJ, Knovich MA, et al. Overweight individuals are at increased risk for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2003;74:170-174. [Texto completo](#)
21. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher*. 2001;16:202-209.
22. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol*. 1989;7:781-789.
23. Page Y, Tardy B, Zeni F, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet*. 1991;337:774-776.
24. Dzik WH, Georgi BA, Khettry U, et al. Cyclosporine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura following liver transplantation - successful treatment with plasma exchange. *Transplantation*. 1987;44:570-572.
25. Meisenberg BR, Robinson WL, Mosley CA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency (HIV)-seropositive males. *Am J Hematol*. 1988;27:212-215.
26. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:709-715. [Texto completo](#)
27. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2000;342:1773-1777.
28. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL, et al. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int Suppl*. 2009;112:S20-S24.
29. Kojouri K, Vesely S, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med*. 2001;135:1047-1051.
30. Patton JF, Manning KR, Case D, et al. Serum lactate dehydrogenase and platelet count predict survival in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1994;47:94-99.
31. Zheng XL, Wu HM, Shang D, et al. Multiple domains of ADAMTS13 are targeted by autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2010;95:1555-1562. [Texto completo](#)

32. Veyradier A, Meyer D. Thrombotic thrombocytopenic purpura and its diagnosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2420-2427.
33. Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89:443-447.
34. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: a report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist.* 2007;12:11-19. [Texto completo](#)
35. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2011;86:743-751.
36. Dold S, Singh R, Sarwar H, et al. Frequency of microangiopathic hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus exacerbation: distinction from thrombotic thrombocytopenic purpura, prognosis, and outcome. *Arthritis Rheum.* 2005;53:982-985. [Texto completo](#)
37. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354:1927-1935.
38. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995;70:319-323.
39. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:259-272.
40. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD003595. [Texto completo](#)
41. Brunskill SJ, Tusold A, Benjamin S, et al. A systematic review of randomized controlled trials for plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfus Med.* 2007;17:17-35.
42. Qu L, Kiss JE. Thrombotic microangiopathy in transplantation and malignancy. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:691-699.
43. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 1991;325:393-397.
44. Bell WR, Braine HG, Ness PM, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:398-403.
45. Bobbio-Pallavivini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82:429-435. [Texto completo](#)

46. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009;49:873-887.
47. Elliott MA, Heit JA, Pruthi RK, et al. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: a report of four cases and a systematic review of the literature. *Eur J Haematol*. 2009;83:365-372.
48. Welborn JL, Emrick P, Acevedo M. Rapid improvement of thrombotic thrombocytopenic purpura with vincristine and plasmapheresis. *Am J Hematol*. 1990;35:18-21.
49. O'Connor NT, Bruce-Jones P, Hill LF. Vincristine therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1992;39:234-236.
50. Bird JM, Cummins D, Machin SJ. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1990;336:565-566.
51. Udvardy M, Rak K. Cyclophosphamide for chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1990;336:1508-1509.
52. Strutz F, Wieneke U, Braess J, et al. Treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclophosphamide pulse therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1320-1321. [Texto completo](#)
53. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, et al. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol*. 1998;57:57-61. [Texto completo](#)
54. van Ojik H, Biesma DW, Fijnheer R, et al. Cyclosporine for thrombotic thrombocytopenic purpura after autologous bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1997;96:641-643.
55. Outshoorn UM, Ferber A. Outcomes in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with splenectomy: a retrospective cohort study. *Am J Hematol*. 2006;81:895-900.
56. Dubois L, Gray DK. Case series: splenectomy: does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg*. 2010;53:349-355. [Texto completo](#)
57. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:511-522. [Texto completo](#)
58. Mori Y, Wada H, Gabazza EC, et al. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. *Transfusion*. 2002;42:572-580.
59. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, et al. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2004;103:4043-4049. [Texto completo](#)
60. Coppo P, Wolf M, Veyradier A, et al. Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2006;132:66.

61. Patschan D, Witzke O, Durhsen U, et al. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies - clinical characteristics, risk factors, and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:1549-1554. [Texto completo](#)
62. Howard MA, Williams LA, Terrell DR, et al. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion. 2006;46:154-156.

Imagens

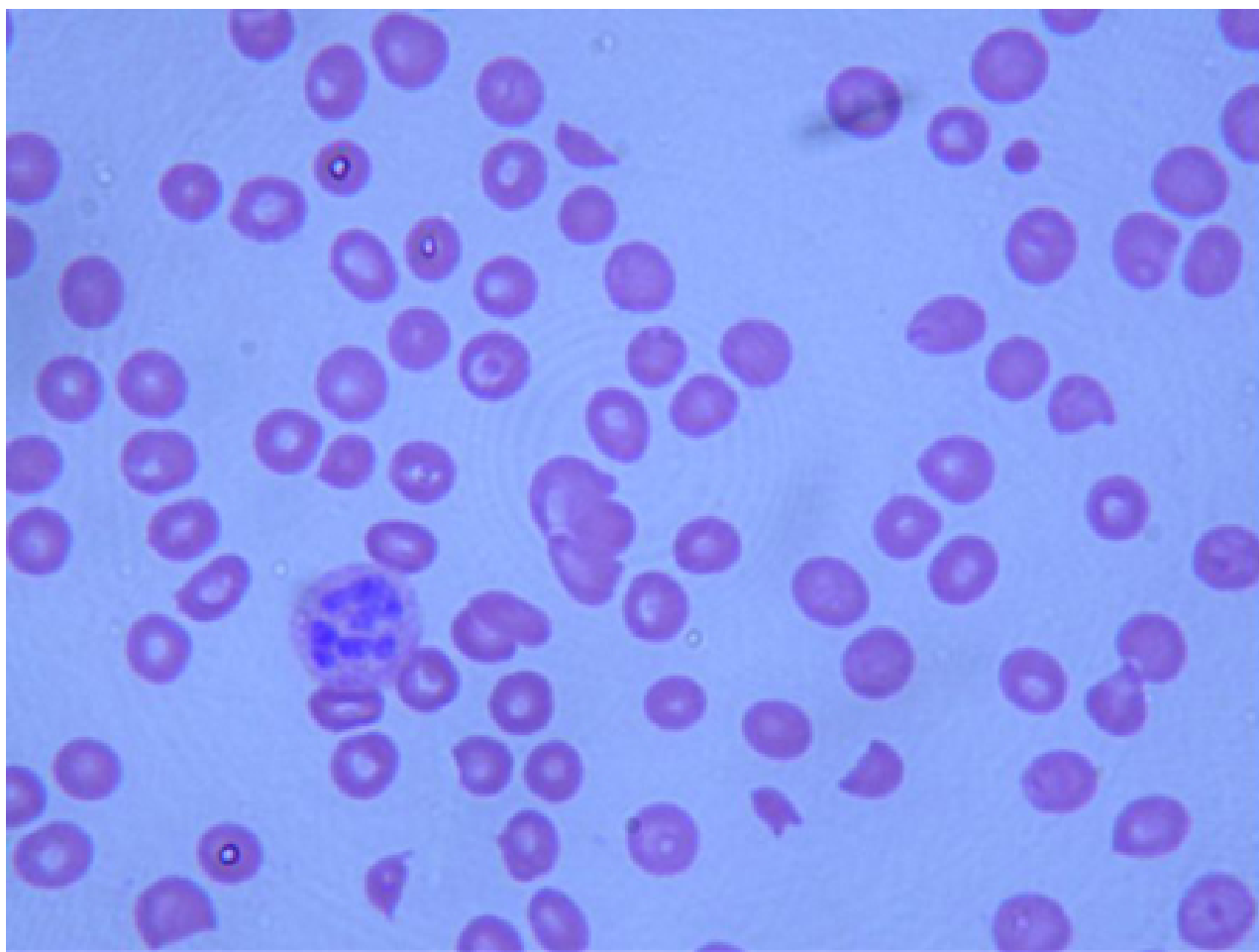


Figura 1: Esfregaço de sangue periférico de paciente com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) mostrando muitas células fragmentadas e parcialmente redondas. Pode-se observar também a ausência de plaquetas

Do acervo do Dr. R.F. Connor, Harvard Medical School, Boston

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Oct 30, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sandeep K. Rajan, MD

Associate Professor of Medicine

Division of Hematology and Medical Oncology, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN

DIVULGAÇÕES: SKR has received honoraria, speaker's fees, consultancy fees, and research support from Alexion Inc., Biogen, Octapharma, Baxalta, and Kedrion.

// Reconhecimentos:

Dr Sandeep K. Rajan would like to gratefully acknowledge Dr Rebecca Fischer Connor, a previous contributor to this monograph. RFC declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

James N. George, MD

George Lynn Cross Professor

Department of Biostatistics and Epidemiology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK

DIVULGAÇÕES: JNG declares that he has no competing interests.

Christoph Pechlaner, MD

Associate Professor of Medicine

Department of Internal Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.