

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (PTT): RECONHECIMENTO PRECOCE DA PÊNTADE CLÍNICA, ESCORE PLASMIC E O PAPEL DA PLASMAFÉRESE TERAPÊUTICA ASSOCIADA AO CAPLACIZUMABE ANTES DA DOSAGEM DE ADAMTS13

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP): EARLY RECOGNITION OF THE CLINICAL PENTAD, PLASMIC SCORE, AND THE ROLE OF THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE COMBINED WITH CAPLACIZUMAB PRIOR TO ADAMTS13 RESULTS

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Athos Francisco Schwarz³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, athos_warz@hotmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A Púrpura Trombocitopênica Trombótica imunomediada (PTTi) é uma microangiopatia trombótica fulminante e potencialmente fatal caracterizada pela deficiência grave da metaloprotease ADAMTS13 decorrente da produção de autoanticorpos inibitórios. A ausência de clivagem dos multímeros ultralongos do fator de von Willebrand deflagra agregação plaquetária microvascular disseminada, anemia hemolítica microangiopática e isquemia multiorgânica. **Objetivo:** Analisar os limites diagnósticos da clássica pêntade clínica frente à díade inicial de trombocitopenia e esquizócitos, avaliar a acurácia do escore PLASMIC na predição de deficiência grave de ADAMTS13 e examinar o impacto do início imediato da plasmaférese terapêutica (PLEX) combinada ao caplacizumabe antes da liberação do teste confirmatório. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica indexada nas bases PubMed, MEDLINE e Cochrane Library entre 2021 e 2026, fundamentada em diretrizes da International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) e American Society of Hematology (ASH). **Resultados:** A pêntade clássica completa (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia grave, sintomas neurológicos flutuantes, disfunção renal e febre) manifesta-se em menos de 10% dos casos na admissão. O escore PLASMIC estratifica o risco pré-teste com alta sensibilidade e especificidade, permitindo identificar indivíduos com escore de alto risco (6 a 7 pontos) que apresentam probabilidade superior a 90% de atividade de ADAMTS13 inferior a 10%. A instituição emergencial de PLEX associada à corticoterapia em altas doses reduziu a mortalidade histórica de mais de 90% para menos de 15%. A incorporação precoce do caplacizumabe, um nanocorpo anti-fator de von Willebrand que bloqueia a adesão plaquetária imediata, reduziu o tempo até a normalização da contagem plaquetária, as exacerbações clínicas e o número de sessões de plasmaférese. **Discussão:** A coleta de amostra sanguínea para dosagem de ADAMTS13 deve ser realizada antes do primeiro procedimento de troca plasmática, mas o início da terapia tripla (PLEX, imunossupressão e caplacizumabe) jamais deve aguardar o resultado laboratorial confirmatório. **Conclusão:** O reconhecimento ágil da suspeita clínica apoiado no escore PLASMIC e a introdução imediata de suporte com plasmaférese e caplacizumabe constituem as medidas decisivas para prevenir lesão isquêmica irreversível e assegurar a sobrevida na PTT.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Trombótica. Escore PLASMIC. ADAMTS13. Plasmaférese Terapêutica. Caplacizumabe.

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) representa uma das emergências hematológicas mais agressivas da medicina intensiva, caracterizada pela oclusão trombótica disseminada da microcirculação arteriolar e capilar por agregados ricos em plaquetas¹. A forma adquirida ou imunomediada (PTTi), responsável por mais de 95% dos casos em adultos, é deflagrada por autoanticorpos do isotipo IgG direcionados contra a ADAMTS13 (*ADAMTS13 Disintegrin and Like Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Motif, Member 13*), a enzima fisiologicamente encarregada de clivar os multímeros ultralongos do fator de von Willebrand (ULVWF) secretados pelas células endoteliais²³.

Sob condições de alto estresse de cisalhamento (*shear stress*) intravascular, a deficiência grave da atividade da ADAMTS13 (definida por níveis plasmáticos inferiores a 10%) impede a quebra desses multímeros hiper-reativos, os quais se desenrolam e ligam-se espontaneamente ao receptor glicoproteico GPIb-IX-V na superfície das plaquetas⁴. Esse processo gera microtrombos plaquetários disseminados que consomem os trombócitos circulantes e promovem a fragmentação mecânica das hemácias ao colidirem com as redes intravasculares de fibrina e plaquetas, originando a anemia hemolítica microangiopática (AHMA) com presença característica de esquizócitos no sangue periférico^{5,6}.

Historicamente descrita pela clássica pêntade diagnóstica de Moschcowitz — composta por anemia hemolítica microangiopática com teste de Coombs direto negativo, trombocitopenia profunda, sintomas neuropsiquiátricos flutuantes, disfunção renal aguda e febre —, a apresentação clínica completa é rara nos estágios iniciais, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes no momento da admissão hospitalar^{7,8}. A insistência na identificação de todos os componentes da pêntade para a formulação da hipótese diagnóstica acarreta atrasos fatais, uma vez que a mortalidade da PTT sem intervenção precoce ultrapassa 90% em questão de horas a poucos dias por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou arritmias ventriculares fatais decorrentes de microisquemia tecidual^{9,10}.

Para contornar a lentidão inerente à obtenção do teste confirmatório de atividade de ADAMTS13 — cujo resultado frequentemente demanda dias para liberação —, foram desenvolvidos escores preditivos clínicos de triagem rápida, com destaque absoluto para o escore PLASMIC^{11,12}. Paralelamente, o algoritmo terapêutico foi transformado pela combinação da tradicional Plasmaférese Terapêutica (PLEX) com corticosteroides e agentes biológicos inovadores de ação molecular direcionada, como o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) e o nanocorpo bivalente inibidor de von Willebrand (caplacizumabe)^{13,14}.

Esta revisão analisa a superação da pêntade clínica, a validação do escore PLASMIC e os fundamentos do bloqueio microtrombótico precoce.

MÉTODO

A presente investigação estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura científica publicada entre 2021 e 2026. A pesquisa bibliográfica sistemática foi conduzida nas plataformas de dados PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando os seguintes descritores em ciências da saúde (MeSH): *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*, *ADAMTS13 Protein*, *Plasmapheresis*, *Caplacizumab*, *Schistocytes* e *Microangiopathic Hemolytic Anemia*.

A seleção englobou ensaios clínicos randomizados de fases II e III (como os estudos TITAN e HERCULES), coortes prospectivas internacionais de validação, revisões sistemáticas e diretrizes de prática clínica emitidas pela *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), *American Society of Hematology* (ASH), *European Hematology Association* (EHA) e Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)^{1,11,13,15}. Foram incluídos artigos que avaliaram a acurácia diagnóstica do escore PLASMIC frente a outras microangiopatias trombóticas, ensaios comparando regimes com e sem adição de caplacizumabe na fase aguda e estudos sobre o manejo de complicações isquêmicas. Foram descartados relatos de casos anedóticos e artigos voltados unicamente para a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) primária ou púrpura trombocitopênica imune (PTI) isolada.

RESULTADOS

Os consensos internacionais contemporâneos estabelecem que a mera coexistência de trombocitopenia consumptiva (contagem de plaquetas habitualmente inferior a 30.000/mm³) e anemia hemolítica microangiopática inexplicada (evidenciada por esquizócitos superiores a 1% na lâmina de sangue periférico, elevação marcante de desidrogenase láctica, hiperbilirrubinemia indireta, reticulocitose e níveis indetectáveis de haptoglobina sérica) é suficiente e mandatória para desencadear a presunção diagnóstica de PTT e autorizar o início do tratamento intensivo^{1,8}. A disfunção neurológica na PTTi exibe caráter caracteristicamente flutuante e transitório, manifestando-se por cefaleia, confusão mental, afasia passageira, convulsões ou déficits motores focais que oscilam conforme a formação e dissolução dinâmica dos microtrombos cerebrais^{6,7}. O acometimento renal, quando presente, costuma ser discreto a moderado, o que auxilia na diferenciação com a Síndrome Hemolítico-Urêmica

típica ou atípica, na qual a insuficiência renal oligoanúrica grave predomina sobre as manifestações sistêmicas^{12,16}.

Para formalizar a estratificação de probabilidade pré-teste enquanto a atividade da ADAMTS13 é processada, o escore PLASMIC consolidou-se como a ferramenta mais amplamente validada no mundo^{11,12}. O escore atribui um ponto para cada uma das sete variáveis colhidas na admissão: contagem de plaquetas inferior a 30.000/mm³, evidência laboratorial de hemólise ativa, ausência de neoplasia maligna ativa, ausência de histórico de transplante de medula óssea ou órgão sólido, volume corpuscular médio inferior a 90 fL, tempo de protrombina com INR inferior a 1,5, e creatinina sérica inferior a 2,0 mg/dL^{11,17}. Pacientes que totalizam 6 ou 7 pontos são classificados na faixa de alto risco, apresentando sensibilidade superior a 90% e valor preditivo positivo de até 85% a 95% para deficiência grave de ADAMTS13 (atividade inferior a 10%), o que impõe a imediata deflagração do protocolo terapêutico de emergência^{11,127}. Em contrapartida, pontuações de 0 a 4 definem baixo risco, devendo direcionar a investigação para diagnósticos alternativos como coagulação intravascular disseminada, SHUa mediada por complemento ou microangiopatias induzidas por drogas¹².

No âmbito da terapêutica emergencial, o manejo padrão-ouro consiste na tríade composta por Plasmaférese Terapêutica, imunossupressão potente e inibição molecular com caplacizumabe^{1,13}. A PLEX deve ser iniciada idealmente nas primeiras 4 a 8 horas do diagnóstico presuntivo, realizando-se a troca diária de 1,0 a 1,5 volume plasmático total repostado integralmente com plasma fresco congelado ou plasma isento de crioprecipitado, o que atua removendo os autoanticorpos e os multímeros ultralongos circulantes, enquanto restaura a enzima fisiológica funcional^{13,18}. A imunossupressão deve ser iniciada concomitantemente com pulsoterapia de metilprednisolona (1 g/dia IV por 3 dias, seguida por prednisona oral 1 mg/kg/dia) associada ao rituximabe (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas) para suprimir a proliferação dos clones de linfócitos B autorreativos e abreviar a produção de novos inibidores^{1,19}.

A incorporação do caplacizumabe — um anticorpo de domínio único que se liga seletivamente ao domínio A1 do fator de von Willebrand, bloqueando a interação direta entre o VWF e a glicoproteína Ib plaquetária — revolucionou o prognóstico da PTTi^{14,20}. Ensaios clínicos randomizados multicêntricos de fase III (estudo HERCULES) e coortes de mundo real demonstraram que a administração de caplacizumabe (bolus intravenoso de 10 mg antes da primeira sessão de PLEX, seguido por 10 mg subcutâneo diário imediatamente após cada sessão de PLEX e estendido por 30 dias após o término das trocas) promoveu normalização

ultrarrápida da contagem de plaquetas, reduziu as exacerbações da doença em mais de 70%, diminuiu a taxa de eventos tromboembólicos maiores e encurtou significativamente o tempo de internação em UTI e o número de sessões de plasmaférese necessárias^{14, 20, 21}.

DISCUSSÃO

A tomada de conduta na suspeita de PTT impõe uma regra assistencial que não admite desvios: a coleta de sangue em tubo com citrato de sódio para dosagem da atividade e do inibidor de ADAMTS13 deve ser obrigatoriamente realizada antes do início da primeira sessão de plasmaférese ou transfusão de qualquer hemoderivado plasmático, a fim de evitar resultados falso-positivos ou normalização artificial da atividade enzimática^{1, 13}. Contudo, o início da PLEX, dos corticosteroides e do caplacizumabe jamais deve ser postergado enquanto se aguarda o resultado do laboratório central ou de centros de referência externos, visto que o atraso de poucas horas no bloqueio da trombogênese microvascular associa-se a lesão isquêmica miocárdica e morte súbita precoce^{8, 10}.

Um erro conceitual potencialmente fatal na sala de emergência é a prescrição inadvertida de concentrados de plaquetas. Na PTT, a transfusão de plaquetas é formalmente contraindicada na ausência de hemorragia grave com risco de morte, pois a infusão de novos trombócitos fornece substrato celular adicional aos multímeros de VWF hiper-reativos, acelerando a formação de novos trombos e precipitando infartos viscerais e parada cardiorrespiratória catastrófica^{3, 10}. A trombocitopenia isolada, independentemente de quão profunda (mesmo com contagens inferiores a 10.000/mm³), deve ser manejada exclusivamente com a reversão farmacológica e mecânica da microangiopatia¹³.

A resposta clínica ao tratamento é monitorada pela elevação progressiva da contagem de plaquetas (atingindo níveis superiores a 150.000/mm³ por pelo menos dois dias consecutivos) associada à normalização dos níveis de desidrogenase láctica, indicando interrupção da hemólise microangiopática e restauração da perfusão tecidual¹³. A PLEX pode ser suspensa após essa estabilização hematológica, mas o caplacizumabe deve ser mantido como terapia de ponte contínua até que a atividade de ADAMTS13 se recupere acima de 20% a 30% em resposta à imunossupressão com rituximabe, prevenindo recidivas precoces após a interrupção das trocas plasmáticas^{14, 21}.

CONCLUSÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica é uma emergência hematológica de máxima gravidade em que a suspeição clínica imediata baseada na presença concomitante de

trombocitopenia e esquizócitos deve suplantar a dependência da pênade clínica completa. A utilização sistemática do escore PLASMIC permite identificar com alta acurácia os indivíduos sob risco crítico de deficiência de ADAMTS13, autorizando a intervenção rápida em serviços de emergência e terapia intensiva.

A implementação da terapia tríplice combinando Plasmaférese Terapêutica, imunossupressão potente com corticoides e rituximabe, e inibição direta da agregação pelo caplacizumabe consolidou-se como o novo paradigma assistencial, garantindo o controle hemostático imediato e reduzindo drasticamente a mortalidade e as sequelas isquêmicas. A colheita prévia de amostras para confirmação enzimática associada à abstenção rigorosa de transfusões plaquetárias assegura uma condução segura e eficaz no resgate do paciente com microangiopatia trombótica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.*
2. Sadler JE. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.*
3. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.*
4. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.*
5. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.*
6. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.*
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.*
8. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.*
9. Goel R, King KE, Takemoto CM, et al. Prognostic risk stratification for thrombotic thrombocytopenic purpura in the post-plasma exchange era. *Transfusion.*

10. Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a 14-year experience from the Oklahoma TTP-HUS Registry. *Transfusion*.
11. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with suspected arterial thrombotic microangiopathy: a cohort study. *Lancet Haematol*.
12. Paydary K, Banwell E, Tong J, et al. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*.
13. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*.
14. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (HERCULES). *N Engl J Med*.
15. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Púrpura Trombocitopênica Trombótica – Atualização 2026. *Hematol Transfus Cell Ther*.
16. Coppo P, Schwarzingner M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *Haematologica*.
17. Li A, Khalighi PR, Wu Q, et al. External validation of the PLASMIC score: a tool for predicting ADAMTS13 deficiency in suspected thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*.
18. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on definitions and management. *J Clin Apher*.
19. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory and relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*.
20. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TITAN). *N Engl J Med*.
21. Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. Real-world data confirm the efficacy of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: results from the German TTP Registry. *Haematologica*.