



ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

TREATMENT STRATEGIES FOR THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: AN INTEGRATIVE REVIEW.

DOI [10.5281/zenodo.10419532](https://doi.org/10.5281/zenodo.10419532)

ANDRÉIA TATIANE KREMER, GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO CENECISTA DE OSÓRIO (UNICNEC). E-MAIL: ENFANDREIAKREMER@GMAIL.COM, ORCID: 0009-0004-1539-7888.

MATHEUS GUEDES DUARTE, BIOMÉDICO, MESTRE EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR APLICADA À SAÚDE, DOCENTE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO CENECISTA DE OSÓRIO (UNICNEC). E-MAIL: 1905.MATHEUSGUEDES@CNEC.BR. ORCID: 0000-0003-1778-6698.

RESUMO

Este artigo tem como tema estratégias de tratamento para Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). Sua realização fundamenta-se nas evidências recentes de novas terapias para o tratamento da PTT, tais como: corticosteroides; imunossupressores (rituximabe e outros) e caplacizumabe. Assim, o objetivo principal deste estudo é revisar a literatura recente em relação às estratégias disponíveis para o tratamento de PTT. Inclui-se a evolução das formas de diagnóstico, variações nas práticas terapêuticas e impactos no prognóstico. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, para tal realizou-se consultas nas plataformas de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se os seguintes termos em inglês: *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Plasmapheresis; ADAMTS13 Protein; Plasma Exchange; Plasma Drugs; Immunosuppressive Agents*. Como recorte temporal, definiu-se publicações dos últimos cinco anos (2017-2022). A busca resultou em 18 artigos selecionados, que foram interpretados e seus resultados foram discutidos indicando os avanços das estratégias de tratamento para PTT. Os estudos demonstram a busca por tratamentos mais eficazes, sobretudo os que sejam capazes de reduzir o tempo de internação, a taxa de mortalidade e a dependência da troca de plasma (plasmaférese). Desse modo, tem-se na atualidade como padrão ouro de manejo da PTT uma terapia tripla que consistem

em uso de caplacizumabe (recentemente aprovado), combinada com plasmaférese e imunossupressão (especialmente o rituximabe). A revisão também fornece perspectivas para tratamentos futuros que ainda estão em fase muito inicial de testes, destaca-se: terapias anti FvW emergentes e ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13).

PALAVRAS-CHAVE:

Púrpura Trombocitopênica Trombótica; Estratégias de Tratamento; Plasmaférese; Proteína ADAMTS13; Troca de Plasma.

ABSTRACT

This article addresses treatment strategies for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). Its undertaking is grounded in recent evidence concerning new therapies for TTP treatment, including corticosteroids, immunosuppressants (rituximab and others), and caplacizumab. Therefore, the primary objective of this study is to review the recent literature regarding the available strategies for Thrombotic TTP treatment. It includes the evolution of the ways of diagnosis, variations in therapeutic practices, and impacts on the prognosis. This is an integrative literature review, for which consultations were carried out on the PubMed and Scientific Electronic Library Online (SciELO) data platforms. The following English terms were used: *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Plasmapheresis; ADAMTS13 Protein; Plasma Exchange; Plasma*

Drugs; Immunosuppressive Agents. As a period, publications from the last five years (2017-2022) were defined. The search resulted in 18 selected articles, which were interpreted, and their results were discussed, indicating advances in treatment strategies for TTP. Studies demonstrate the search for more effective treatments, especially those capable of reducing the length of hospital stay, the mortality rate, and dependence on plasma exchange (plasmapheresis). Thus, nowadays, the standard management of TTP is a triple therapy consisting of the use of caplacizumab (recently approved), combined with plasmapheresis and immunosuppression (especially rituximab). The review also provides perspectives for future treatments that are still in the very early stages of testing, highlighting: emerging anti-vWF therapies and recombinant ADAMTS13 (rADAMTS13).

KEYWORDS:

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Treatment Strategies; Plasmapheresis; ADAMTS13 Protein; Plasma Exchange.

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é clinicamente definida como microangiopatia caracterizada pela baixa contagem de plaquetas e baixa contagem de glóbulos vermelhos, ou seja, trata-se de uma anemia hemolítica, com possibilidade de se tornar

uma Síndrome Hemolítica Urêmica, também, pode ser adquirida ou imunomediada (GRAÇA *et al.*, 2022; SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; KUCUKYURT; ESKAZAN, 2020). Conforme Graça *et al.* (2022), a PTT se constituiu como uma doença rara (2-4 casos/1.000.000 de pessoas/ano), afeta ambos os sexos, porém sua incidência é de duas a três vezes maior em mulheres, especialmente na faixa etária dos 30 a 40 anos. Foi descoberta e descrita pela primeira vez em 1924 por Eli Moschcowitz e também é conhecida como síndrome de Moschcowitz (KUCUKYURT; ESKAZAN, 2020).

A PPT pode ser adquirida ou hereditária. Se manifesta, na maioria das vezes, de forma abrupta, causando oclusão difusa de arteríolas e capilares da microcirculação, levando à isquemia de tecidos, distúrbios neurológicos, trombocitopenia, distúrbio renal e anemia hemolítica microangiopática (FONSECA *et al.*, 2022).

Os pacientes acometidos pela PTT apresentam diversos sintomas, como: fraqueza; trombocitopenia acentuada; surgimento de petéquias e equimoses, febre e sintomas correlatos com isquemia dos órgãos afetados (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; BAE; KIM; BANG, 2022; HANLON; METJIAN, 2020). Como esclarecem Bae, Kim e Bang (2022) e o estudo de Hanlon e Metjian (2020), a fisiopatologia da PTT foi descrita em

pesquisa de larga escala realizada por Joel Moakel, em 1982. Tal pesquisa observou que pacientes com PTT recorrente apresentavam em seu plasma multímeros do fator Von Willebrand (FvW) de alto peso molecular. O FvW é uma glicoproteína cuja síntese ocorre através de megacariócitos e células endoteliais, sendo armazenada nos corpos de Weibel - Palade e grânulos alfa das plaquetas. Promove adesão plaquetária e impede a degradação proteolítica do FVIII (ZHENG, 2021). Ressalta-se que O FvW possui duas funções centrais, são elas: ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial; e ligar e transportar o fator VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma (SWAMI; KAUR, 2017).

Conforme Zheng (2021), o gene que codifica a glicoproteína FvW está localizado no braço curto do cromossomo 12, variando de trinta a cem casos por milhão em todo o mundo, trata-se da mutação da PTT. Ao contrário da maioria dos fatores de coagulação, o FvW não é produzido com a ajuda do fígado. Seu recurso é ativado enquanto há uma lesão endotelial e é vital alterar sua estrutura, pois as plaquetas não aderem mais aos monômeros do FvW (GRAGNANO *et al.*, 2017). Nesse sentido, a anormalidade inicia no retículo endoplasmático, no qual são formados os pré-dímeros de FvW, que podem ser relacionados coletivamente com a ajuda do uso

de pontes dissulfeto dentro da porção carboxiterminal. No aparelho de Golgi, algumas outras pontes dissulfeto são acopladas, formando os dímeros. Os grandes multímeros FvW (gmFvW) são sintetizados, enquanto os dímeros formados são unidos, permitindo, assim, o exercício de sua função dentro do sistema de coagulação (PICOD; COPPO, 2019).

Diante da descoberta da relação entre pacientes com PTT recorrente e o FvW, os pesquisadores perceberam que nesses casos as células endoteliais recebem um estímulo anormal na liberação de multímeros do FvW, além disso, foi identificada deficiência na protease de clivagem desses multímeros. Desse modo, multímeros do fator FvW no plasma geram agregação intravascular das plaquetas, causando trombose microvascular e hemólise mecânica, sobretudo em condições de fluxo sanguíneo caracterizadas por alta tensão de cisalhamento (FONSECA *et al.*, 2022). Já em 1996, pesquisadores foram capazes de isolar a protease e verificaram que essa conseguia clivar a ligação peptídica entre a tirosina na posição 1605 e a metionina na posição 1606 no domínio central A2 do FvW, demonstrando que pacientes diagnosticados com PTT tem deficiência da referida protease (MORALES-MONTOYA, 2019). Em 2001, foi confirmado que se tratava de um novo membro do grupo das metaloproteases denominado de *Desintegrin and Metalloprotease with eight Thrombospondin-1-like* 13

(ADAMTS13), também conhecida como Enzima Clivadora do Fator de Von Willebrand (ZHENG, 2021; KNÖBL, 2018).

Em termos de diagnóstico e prognóstico, a literatura possui grande consenso de que o reconhecimento imediato (ou o mais breve possível) da PTT é essencial, pois essa doença possui uma alta taxa de mortalidade, que é ampliada quando não tratada nos estágios iniciais (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; COPPO; CUKER; GEORGE, 2018). Coppo, Cuker e George (2018) pontuam que 90% dos pacientes com PTT que recebem tratamento tardiamente morrem de trombose microvascular sistêmica, atingindo o miocárdio (infarto do miocárdio), o cérebro ou causando insuficiência renal.

Em linhas gerais, o diagnóstico da PTT ocorre por exclusão de outras causas possíveis da trombocitopenia. A identificação laboratorial também desempenha papel importante, tornando o processo de diagnóstico mais rápido. A hemólise em casos de PTT é considerada branda, com valores de hemoglobina em aproximadamente 10,0 g/dl (BAE; KIM; BANG, 2022; SCULLY *et al.*, 2019). Scully *et al.* (2019), salientam que uma análise detalhada do esfregaço sanguíneo é imprescindível, na qual deve-se observar sinais de hemólise como, por exemplo, a presença de hemácias policromatófilas; microsferócitos; esquizócitos; queratócitos; eritroblastos; hemácias com

pontilhado basófilo, bem como trombocitopenia intensa indicada pela contagem de plaquetas. Além disso, as análises laboratoriais podem indicar como evidência da hemólise intravascular redução de haptoglobina, hemoglobinúria, hemossiderinúria e aumento da bilirrubina direta e da atividade da lactato desidrogenase (LDH) (MORALES-MONTOYA, 2019). Mais recentemente a avaliação laboratorial da ADAMTS13 tem sido considerada um grande avanço no diagnóstico precoce da PTT, nesse sentido, existem conjuntos diagnósticos para a determinação dos níveis de antígenos da ADAMTS13 que se baseiam na clivagem de múltiplos do FvW pela ADAMTS13 e na detecção posterior do FvW clivado (AZEVEDO; MOTA; PAULA JÚNIOR, 2020).

Sobre as terapias disponíveis, o tratamento mais eficaz e comumente utilizado é a troca de plasma, ou seja, a plasmaférese (visando retirar os gmFvW da circulação) que inclui a eliminação total do sangue, filtração, separação e retorno ao quadro de forma automática; bem como a infusão de plasma fresco congelado (PFC), plasma sobrenadante crioprecipitado (PSC) ou plasma de 24 horas (P24h) (que contém a ADAMTS13) (BAUER *et al.*, 2022). Tal procedimento, em geral, proporciona uma melhora rápida (poucas horas) e significativa no quadro (KNÖBL *et al.*, 2020; AZEVEDO; MOTA; PAULA JÚNIOR, 2020). Em situações nas quais a plasmaférese não é possível, recomenda-se início imediato de

terapia com corticosteroides para reduzir a produção de anticorpos antiplaquetários (KNÖBL *et al.*, 2020; DANE; CHATURVEDI, 2018; ZWICKER *et al.*, 2019). Arroyo *et al.* (2020), acrescentam que a troca de plasma como tratamento primário para PTT, de qualquer tipo, reduz a mortalidade de cerca de 90% para menos de 20%. A troca de plasma deve ocorrer entre 24 a 36 horas após o diagnóstico médico. O sistema de terapia se completa com a coleta de sangue para exame e verificação da situação do paciente pelo hemoterapeuta (MAQSOOD; RUBAB; MAQSOOD, 2019). A plasmaférese deve ser adotada até que os intervalos de hemoglobina e plaquetas sejam normalizados. É importante avaliar haptoglobina e LDH para confirmar a estabilização da hemólise, sendo viável a transfusão de concentrado de hemácias (DUGGAN, 2018; AZEVEDO; MOTA; PAULA JÚNIOR, 2020).

Nos últimos anos, medicamentos como o caplacizumabe têm demonstrado grande eficácia na normalização plaquetária, redução do tempo de internação, melhora da qualidade de vida e prognóstico mais positivo, sobretudo se combinados com tratamentos à base de imunossupressores e troca de plasma (DUGGAN, 2018; CHEN *et al.*, 2022). A descoberta dos benefícios do caplacizumabe para casos de PTT culminaram em sua aprovação global em 3 de setembro de 2018 na União Europeia (EU) e em 2020 no Canadá para o

tratamento de adultos com episódios de PTT aguda, em conjunto com troca de plasma e imunossupressão (DUGGAN, 2018; CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH), 2020). O motivo para a realização desse trabalho é baseado nas evidências de novas terapias para o tratamento da PTT, isoladamente ou em consonância com a plasmaférese, tais como: corticosteroides; imunossupressores (rituximabe e outros) e caplacizumabe — ainda que seu uso, hoje, não esteja difundido no mundo todo. Diante disso, o objetivo principal deste estudo é revisar a literatura recente em relação às estratégias disponíveis para o tratamento de Púrpura Trombocitopênica Trombótica

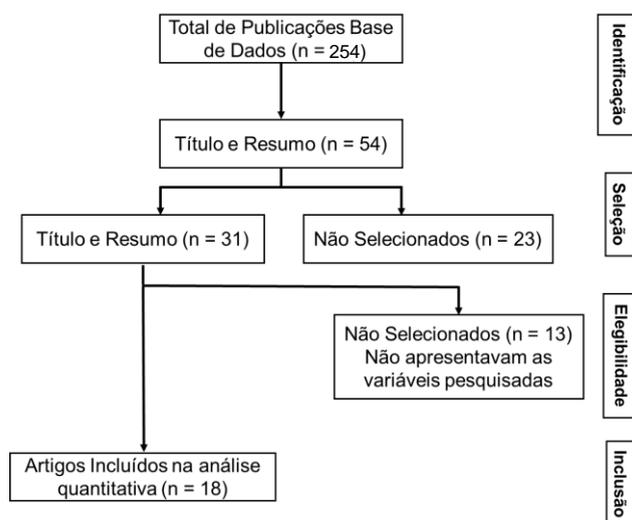
MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, caracterizada por uma busca sistemática em plataformas de indexadores e posterior resumo e análise dos dados encontrados, visando a produção de síntese dos conhecimentos científicos acerca do tema definido. Para responder ao objetivo deste estudo, realizou-se consultas nas plataformas de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se os seguintes termos em inglês: *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Plasmapheresis; ADAMTS13 Protein; Plasma Exchange; Plasma Drugs; Immunosuppressive Agents*. Tais

descritores foram operacionalizados de forma combinada com conector aditivo “and”. Como critérios de inclusão, definiu-se: publicações dos últimos cinco anos (2017-2022); textos de artigos completos e de livre acesso; ensaios clínicos, revisões sistemáticas, ensaios controlados e randomizados. Excluiu-se: trabalhos de graduação de curso, teses, dissertações, resumos, editoriais, normas técnicas e relatos de experiência. A busca dos artigos foi realizada em outubro de 2022.

Inicialmente, para uma primeira fase de seleção, avaliou-se os títulos e resumos dos artigos. Em seguida, ocorreu a leitura completa dos textos selecionados. A seleção final conta com 18 artigos que atenderam ao objeto e objetivo do presente estudo. O processo de inclusão, elegibilidade, seleção e identificação da amostragem final está disposto na Figura 1.

Figura 1: Registro dos estudos selecionados



Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Os artigos incluídos (dezoito) foram dispostos na Tabela 1, comparando seus resultados a fim de responder à questão e aos objetivos desta pesquisa. Tal sistematização engloba: título dos artigos, autor(s)/ano, objetivos e conclusão.

Tabela 1: Caracterização dos artigos

AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
Dane; Chaturvedi, 2018	Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura	Revisão de literatura que objetiva comparar o uso de caplacizumabe e rituximabe em relação à troca de plasma em casos de PTT.	Os resultados da PTT melhoraram drasticamente após a introdução da troca de plasma. Porém, ainda há uma mortalidade de 10% a cada episódio. Estudos recentes suportam que o rituximabe é benéfico na PTT aguda, tanto quanto para casos refratários iniciais e é rapidamente eficiente na terapia profilática para prevenir recaídas em pacientes com deficiência persistente ou recorrente de ADAMTS13. O caplacizumabe passou da fase de ensaios clínicos e espera-se que seja aprovado. É interessante especular que, ao reduzir a dependência da troca de plasma, o caplacizumabe — talvez combinado com a ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13) e imunossupressão — pode inaugurar um novo

			paradigma de tratamento de PTT, minimizando ou excluindo a necessidade de troca de plasma. Outros agentes estão sendo desenvolvidos e ainda necessitam de estudos clínicos.
Duggan, 2018	Caplacizumab: First Global Approval	Sintetizar os marcos no desenvolvimento do caplacizumabe que levaram a sua primeira aprovação.	O caplacizumabe recebeu sua primeira aprovação global em 3 de setembro de 2018 na União Europeia (EU) para o tratamento de adultos com episódio de PTT aguda, em conjunto com troca de plasma e imunossupressão.
Knöbl, 2018	Thrombotic thrombocytopenic purpura	Revisão sistemática que visa descrever métodos de diagnóstico e terapia para PTT.	Foi feito um progresso considerável no diagnóstico e na terapia da PTT. Novos ensaios para medir a atividade de ADAMTS13 e anticorpos anti-ADAMTS13 podem distinguir entre PTT congênita, autoimune e outros tipos de microangiopatias trombóticas (MATs) em poucas horas, sendo úteis para orientar o tratamento. A terapia de troca de plasma claramente melhorou a sobrevida. A PTT congênita responde bem à substituição de ADAMTS13 por infusão de plasma. Os tipos autoimunes de PTT geralmente respondem a troca de plasma, imunossupressão e rituximabe.
Coppo; Cuker; George, 2018	Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine	Descrever os avanços recentes no tratamento de PTT.	A perspectiva de terapias direcionadas é alterar o cenário do tratamento de PTT nos próximos anos, sobretudo, na associação de rADAMTS13, imunomodulação (esteroides e depleção de células B) e caplacizumabe. Isso pode constituir um tripé terapêutico capaz de reduzir o número de sessões de troca de plasma, diminuindo o tempo de internação e melhorando a sobrevida.
Knoebl et al., 2019	Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study	Estudo clínico, duplo-cego, intitulado HERCULES, de fase 3 (NCT02553317), com o objetivo de testar a eficácia e segurança do caplacizumabe em pacientes com PTT. Os pacientes receberam caplacizumabe ou placebo durante a plasmáfereze diária e, após o fim da plasmáfereze, a administração de caplacizumabe ou placebo durou por ≥ 30 dias.	Os resultados sugerem que o caplacizumabe foi eficaz e bem tolerado em pacientes com PTT que sofreram uma crise aguda da doença durante o tratamento duplo-cego no estudo HERCULES.
Maqsood; Rubab; Maqsood, 2019	Clinical Efficacy and Safety Profile of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Purpura	Descrever a eficácia clínica e perfil de segurança do caplacizumabe para púrpura trombocitopenia trombótica adquirida.	Pode-se concluir que o caplacizumabe corrige rapidamente a contagem de plaquetas, diminui a recorrência da PTT e diminui a taxa de desenvolvimento de doença refratária em pacientes com PTT. No entanto, está associada a um risco aumentado de episódios hemorrágicos, que são, em geral, leves e moderados.
Picod; Coppo, 2019	Developments in the use of plasma exchange and adjunctive therapies to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Esta revisão concentra-se na história e desenvolvimentos recentes da troca de plasma para PTT, com ênfase nas consequências para a prática de troca de plasma após recente introdução de novas estratégias imunossupressoras altamente eficazes e terapias anti-	Embora a troca de plasma ainda represente o principal tratamento de emergência para PTT, sua duração e complicações associadas podem ser drasticamente reduzidas no futuro pela adição sistemática de imunossupressão precoce, utilizando

		fator von Willebrand (FvW).	corticosteróides e rituximabe, bem como uma terapia anti-FvW com caplacizumabe.
<i>Scully et al., 2019</i>	Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	Verificar a administração de caplacizumabe na inibição da interação entre os multímeros do fator von Willebrand e as plaquetas em pacientes com PTT.	Entre os pacientes com PTT, o tratamento com caplacizumabe foi associado à normalização mais rápida da contagem de plaquetas; uma incidência menor de mortes relacionadas à PTT; recorrência de PTT ou evento tromboembólico durante o período de tratamento; e uma menor taxa de recorrência de PTT durante o estudo em relação ao placebo.
<i>Zwicker et al., 2019</i>	Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP	Estudo clínico que objetiva avaliar a eficácia de baixas doses de rituximabe para PTT.	Os resultados deste estudo de fase 2 de rituximabe em baixa dose, quando administrado em conjunto com plasmaférese e esteroides, se demonstram positivos no tratamento de PTT. O rituximabe em baixa dose tem vantagens claras, incluindo tempo de infusão menor, o que reduz o tempo de internação. Ainda são necessários estudos comparativos para estabelecer se a dosagem de rituximabe influencia a durabilidade da resposta a longo prazo.
<i>Arroyo et al., 2020</i>	Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data	Comparar o tratamento o uso de plasma tratado com azul de metileno com plasma fresco congelado na terapia de troca de plasma para casos de PTT.	O plasma tratado com azul de metileno foi tão eficaz quanto a plasma fresco congelado no tratamento de pacientes com PTT. Como a recuperação do paciente foi mais favorável quando utilizado o plasma tratado com azul de metileno, consideramos que o plasma tratado com azul de metileno é uma alternativa adequada para pacientes com PTT.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2020	Clinical Review Report: Caplacizumab (Cablivi)	Relatório de Revisão Clínica sobre o uso de Caplacizumabe combinado com troca de plasma e terapia imunossupressora em casos de PTT.	O caplacizumabe é uma molécula bivalente que tem como alvo o domínio A1 do FvW para inibir a interação entre o FvW e as plaquetas. Em 28 de fevereiro de 2020, o caplacizumabe foi aprovado pela Health Canada para o tratamento de adultos com PTT aguda em combinação com troca de plasma e terapia imunossupressora. A dose recomendada de caplacizumabe é a seguinte: Primeiro dia de tratamento: injeção de 11 mg IV antes da troca de plasma, seguida de uma injeção subcutânea de 11 mg após a conclusão da troca de plasma; dias subsequentes de tratamento durante a troca de plasma: injeção subcutânea diária de 11 mg após a troca de plasma; tratamento após o período de troca de plasma: injeções subcutâneas de 11 mg uma vez ao dia durante 30 dias após a última troca de plasma diária.
Hanlon; Metjian, 2020	Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura	Esta revisão discute o desenvolvimento e as implicações do caplacizumabe no tratamento da PTT	O caplacizumabe, que se liga ao domínio A1 do FvW, previne a adesão de plaquetas ao FvW. É um "nanocorpo" de primeira classe que, em ensaios clínicos, demonstrou

			eficácia marcante no tratamento da PTT e suas complicações.
Kucukyurt; Eskazan, 2020	Assessment and Monitoring of Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): Strategies to Improve Outcomes	Revisão sobre a patogênese, diagnóstico, estratégias de tratamento, monitoramento e prognóstico de PTT imunomediada.	Preditores específicos de recaída em pacientes em remissão podem ser relevantes para um ótimo manejo do paciente. Diferentes modelos, incluindo os biomarcadores ADAMTS13, podem fornecer uma nova estratégia de triagem para identificar pacientes e prever resultados, bem como diminuir o risco de recaída, beneficiando os pacientes da terapia preventiva antes da recaída.
Sukumar; Lämmle; Cataland, 2021	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management	Explicitar as principais estratégias de diagnóstico, tratamento e manejo da PTT.	A PTT é uma doença com risco de vida que requer reconhecimento e tratamento imediatos, devido à sua alta mortalidade. O manejo agudo e o acompanhamento a longo prazo estão evoluindo à medida que surgem novas terapias e potenciais biomarcadores. Dada a raridade desta doença, os registros de PTT e estudos de corte multicêntricos são fundamentais para continuar avançando no campo.
Zheng, 2021	The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today	Demonstraram a eficácia e segurança da terapia tripla que consiste em troca de plasma terapêutica, caplacizumabe e imunossuppressores (por exemplo, corticosteroides e rituximabe) para PTT aguda	A terapia tripla que consiste em TPE diário, caplacizumabe e imunossuppressores deve ser considerada o padrão de tratamento para todos os pacientes com PTT, desde que a avaliação plasmática de ADAMTS13 seja obtida para confirmação. A terapia com TPE pode ser descontinuada com segurança assim que a contagem de plaquetas estiver normalizada por 2 dias, mas o caplacizumabe não deve ser descontinuado até que a remissão clínica ou, pelo menos, a remissão parcial da ADAMTS13 seja alcançada.
Bae; Kim; Bang, 2022	Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura	Revisão sistemática que visa discutir os avanços recentes no tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica imunomediada na Coreia do Sul.	O rituximabe demonstrou ser eficaz para o tratamento de PTT imunomediada refratária, podendo ser útil como terapia de primeira linha ou preventiva. O caplacizumabe encurtou o tempo para normalização da contagem de plaquetas e reduziu a refratariedade, recorrência e morte durante a fase aguda da PTT imunomediada. A atividade da ADAMTS13 é um importante parâmetro de recorrência e pode orientar a duração da terapia anti-FvW.
Chen et al., 2022	Comparison of the efficacy and safety of caplacizumab versus placebo in thrombotic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials	Em meta-análise e revisão sistemática de ensaios controlados e randomizados, visa comparar a eficácia e segurança do uso de caplacizumabe <i>versus</i> placebo no tratamento de PTT.	O caplacizumabe reduz o tempo de normalização plaquetária e a permanência hospitalar em pacientes com PTT. Não aumentou significativamente o risco de eventos adversos. Esses resultados indicam que o tratamento com caplacizumabe oferece benefícios significativos para pacientes com PTT. Embora esta seja uma evidência encontrada em ensaios controlados randomizados, poucos estudos originais foram incluídos, portanto, mais ensaios controlados

			randomizados multicêntricos são necessários.
Graça <i>et al.</i> , 2022	TTP: From empiricism for an enigmatic disease to targeted molecular therapies	Revisão que objetiva fornecer breve contextualização histórica da PTT, como um exemplo ilustrativo do sucesso da medicina translacional, permitindo mudar rapidamente de um gerenciamento amplamente baseado no empirismo para terapias direcionadas e medicina personalizada, em benefício dos pacientes.	Após quase um século de sua identificação, a sobrevivência do paciente acometido por PTT tornou-se a norma e o gerenciamento é cada vez mais simples. No entanto, as complexas consequências da PTT de longo prazo ainda estão sendo desvendadas, o que requer atenção. Estudos estão em andamento para abordar essas questões e devem lançar luz sobre esses problemas nos próximos anos. Em um futuro próximo, o cenário de tratamento provavelmente verá outras mudanças interessantes que prometem responder a parte das necessidades e queixas não atendidas dos pacientes na atualidade. Além da imunossupressão e do caplacizumabe, espera-se que a ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13) resista à resposta imune subjacente, reformulando ainda mais os padrões atuais de tratamento.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A Tabela 1 evidencia que nos últimos anos novas estratégias de tratamento para PTT têm sido avaliadas, apresentando bons resultados em testes clínicos e aprovadas para uso *on-label*¹¹.

Dessas, destaca-se o uso de caplacizumabe em conjunto com a troca de plasma e imunossupressão. Nota-se, na literatura consultada, o esforço em reduzir o tempo de normalização plaquetária e a permanência hospitalar em pacientes com PTT, conseqüentemente, diminuindo o elevado risco de óbito. Entre os 18 artigos selecionados nesta revisão, encontram-se meta-análise, revisão sistemática de ensaios controlados e randomizados, revisão de literatura e estudos clínicos. Dos textos

inclusos nesta revisão, extrai-se o avanço no diagnóstico e tratamento da PTT

ao longo dos anos. Isso pode ser sintetizado na linha do tempo elaborada por Dane e Chaturvedi (2018), ilustrada na sequência. Dos textos inclusos nesta revisão, extrai-se o avanço no diagnóstico e tratamento da PTT ao longo dos anos. O tratamento com esteroides foi a primeira opção utilizada em casos de PTT, no final de década de 1950. Quase 20 anos depois, a troca de plasma começou a ser estudada; apenas no início da década de 1990 se estabeleceu como terapia de preferência, em alguns casos sendo utilizada isoladamente, em outros, em concomitância com os esteroides. Ao final da década de 1990, com a descoberta da relação entre

¹¹ *On-label* se refere a medicamentos utilizados estritamente para os fins descritos e aprovados pelas agências reguladoras (Anvisa, FDA, etc.). Já *off-label*, se refere a medicamentos utilizados para fins não aprovados pelas agências reguladoras, como no caso de doença/doente diferente das indicações, prescrição para populações não estudadas ou ainda utilizados

por vias de administração e dosagens não aprovadas. Trata-se de um uso normalmente baseado em plausibilidade biológica e/ou observações empíricas clínicas que ainda carecem de estudos mais robustos para sua aprovação final pelas agências reguladoras (SILVA, 2022).

a ADAMTS13 com a PTT, o uso de imunossuppressores (especialmente o rituximabe) passou a integrar as estratégias de terapia (KUCUKYURT; ESKAZAN, 2020; ZWICKER *et al.*, 2019). Mais recentemente, como resultado dos testes clínicos Titan (de fase II) e o teste de fase III Hercules, o caplacizumabe despontou como tratamento promissor para a PTT, sendo aprovado por agências reguladoras em diversos países desde 2018 (CHEN *et al.*, 2022; CADTH, 2020). Em estágio mais inicial, estuda-se terapias anti FvW emergentes (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021) e ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13) (COPPO; CUKER; GEORGE, 2018) como possíveis tratamentos.

USO DE ESTEROIDES E TROCA DE PLASMA

Dada natureza autoimune da PTT, a plausibilidade biológica para imunossupressão como terapia levou ao uso empírico e off-label de esteroides como primeira estratégia de tratamento para PTT (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021). Nesse contexto, o uso de esteroides em conjunto com a troca de plasma garantiu, por quase 30 anos, uma taxa de sobrevida entre 80% a 85%, contribuindo para um alívio substancial das necessidades de cuidados específicos (GRAÇA *et al.*, 2022).

Sukumar, Lämmle e Cataland (2021), esclarecem que apenas um estudo pequeno, prospectivo,

controlado e randomizado, comparou a prednisona com ciclosporina A no uso conjunto com a troca de plasma, concluindo que a prednisona foi superior no tratamento inicial de PTT imunomediada. Este também é o único estudo prospectivo randomizado que confirma a eficácia dos esteroides em casos graves na diminuição da IgG anti-ADAMTS13 e, assim, no aumento da atividade da ADAMTS13. Porém, através do referido estudo, não foi possível determinar dosagem ou via de administração ideal. Esteroides por via intravenosa (chamados de “esteroides de pulso”), em alta dose de metilprednisolona (10 mg/kg/dia por três dias), seguidos por 2,5 mg/kg/dia podem ser mais eficazes do que a dosagem de 1 mg/kg/dia. De forma geral, recomenda-se prednisona oral 1 mg/kg/dia ou equivalente, gradualmente diminuída ao longo de 3 a 4 semanas, após a resposta clínica ser alcançada. Em casos graves ou de pacientes com sintomas neurológicos, a metilprednisolona intravenosa de 1 g/dia, durante três dias, pode ser considerada.

Como estratégia base de manejo da PTT, a terapia de troca de plasma ou plasmaférese, utilizando plasma fresco congelado (PFC), objetiva fornecer níveis adequados de ADAMTS13 enquanto remove anticorpos antiplaquetários, anti-ADAMTS13 circulantes. Recomenda-se o início imediato da plasmaférese após o diagnóstico, sob risco de mortalidade precoce. Normalmente, ocorre a troca do volume plasmático de 1 a 1,5 vezes, nos primeiros três dias, seguida de troca do volume plasmático de 1x a cada dia posterior. Embora não

haja duração ideal da terapia ou número pré-definido de procedimentos necessários, a plasmaférese deve ser continuada diariamente até que a resposta clínica seja alcançada e mantida por, pelo menos, dois dias. Em pacientes com PTT refratária ou evidência de lesão progressiva de órgãos-alvo, uma estratégia mais intensa deve ser adotada. Assim, recomenda-se considerar troca de plasma duas vezes ao dia (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

A eficácia dessa abordagem é difícil de determinar, pois geralmente é acompanhada pela adição ou intensificação de terapias concomitantes, como esteroides, imunossuppressores e, nos últimos anos, caplacizumabe. Geralmente, não há diferenças significativas entre os produtos terapêuticos de reposição de plasma prontamente disponíveis, sendo estes: plasma fresco congelado (PFC), plasma sobrenadante crioprecipitado (PSC) ou plasma de 24 horas (P24h) (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021). Outro estudo indica que o plasma tratado com azul de metileno favoreceu a recuperação do paciente em relação ao plasma fresco congelado (ARROYO *et al.*, 2020). Como indicativo de resposta clínica positiva, a contagem de plaquetas, acima de $150 \times 10^9/L$, deve ocorrer por 2 dias consecutivos, normalizando a lactato desidrogenase (LDH) e a recuperação clínica. É considerado remissão clínica quando a contagem de plaquetas se mantém no limite normal nos primeiros 30 dias após a interrupção da terapia de troca de plasma. A crise aguda (ou exacerbação) é a recorrência de PTT, identificada pelo aumento

do nível de LDH nos primeiros 30 dias após a interrupção da terapia de troca de plasma. Já a recaída é a recorrência do episódio grave de PTT após a remissão. E a PTT refratária é descrita como trombocitopenia persistente; falta de aumento sustentado na contagem de plaquetas ou contagem de plaquetas maior que $150 \times 10^9/L$; e nível de LDH persistentemente elevado, mesmo após cinco trocas de plasma e tratamento com esteroides. Alguns pacientes podem ter resposta insuficiente, transitória ou ainda não apresentar resposta à terapia inicial. Nos casos de doença refratária a plasmaférese é reiniciada, caso tenha sido interrompida, bem como a frequência e/ou intensidade da plasmaférese pode ser aumentada e/ou a terapia com corticosteroides pode ser intensificada. Nesses casos, a prática atual recomenda que se o paciente não tiver recebido terapia com rituximabe anteriormente, este pode ser adicionado ao tratamento. Enquanto o caplacizumabe pode ser administrado se não tiver sido utilizado ou descontinuado anteriormente (KUCUKYURT; ESKAZAN, 2020).

Ainda no âmbito da troca de plasma, a transfusão de hemácias é considerada necessária quando a hemólise causa anemia grave, o limiar de transfusão ideal ainda não foi determinado em estudos científicos. Considera-se que as transfusões de plaquetas agravam a agregação plaquetária e o distúrbio da microcirculação, portanto, diretrizes recentes recomendam evitar transfusões de plaquetas, salvo haja hemorragia com risco de vida (KNÖBL, 2018).

O tratamento de apoio em cuidados intensivos é frequentemente necessário quando existe danos graves nos órgãos. A deterioração neurológica ou isquemia cerebral pode exigir sedação e ventilação mecânica, terapia antiepiléptica e demanda uma equipe de terapia intensiva experiente em acidente vascular cerebral. A síndrome coronariana aguda requer monitoramento hemodinâmico, suporte do miocárdico, circulatório ou intervenções coronarianas. A insuficiência renal necessita de controle rigoroso dos fluidos e eletrólitos e, muitas vezes, acaba por levar a substituição renal. A profilaxia do tromboembolismo venoso é necessária e recomendada mesmo nos casos com contagem de plaquetas baixa. Geralmente são utilizadas heparinas de baixo peso molecular, sendo necessário o monitoramento da dose em pacientes com disfunção renal (KNÖBL, 2018).

RITUXIMABE E OUTROS IMUNOSSUPRESSORES

O corticosteroide rituximabe, classificado como um anticorpo monoclonal depletor de células B, se tornou uma estratégia conjunta com a terapia de plasma no início dos anos 2000. Ainda na década de 1990 era utilizado como terapia de emergência em casos de PTT refratária (GRAÇA *et al.*, 2022; DANE; CHATURVEDI, 2018).

Os efeitos clínicos do rituximabe demoram, em média, duas semanas para serem notados e este medicamento possui poucos efeitos adversos relatados até hoje, tais como: infecções bacterianas

e virais, considerada uma reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); eventos cardiovasculares; síndrome de liberação de citocinas e síndrome de lise tumoral, considerados eventos muito raros ($< 1/10.000$) (GRAÇA *et al.*, 2022; ZHENG, 2021).

Nos casos de PTT imunomediada, após a remissão, as recaídas são comuns, podendo ocorrer vários anos após a remissão. A avaliação sistemática da atividade da ADAMTS13, depois da fase aguda, é adotada como padrão para monitorar o risco de recaída. Antes do uso sistemático de rituximabe se popularizar, até 40% dos pacientes permaneciam com atividade indetectável da ADAMTS13 após a recuperação clínica e, entre esses, quase 40% tinham recaídas em até um ano após a remissão. Com base nesse dado, as estratégias destinadas a prevenir recaídas por meio da imunomodulação mostraram-se frutíferas, bem como a adição de rituximabe como terapia conjunta em fase precoce diminuiu a duração da plasmáfereze — encurtando a hospitalização, em média, sete dias — teve impacto positivo na remissão de curto prazo e na sobrevida livre de recaídas, 100% dos casos não tiveram recaídas em um período de até um ano (GRAÇA *et al.*, 2022).

Como prática padrão, o rituximabe é administrado durante a fase aguda da PTT imunomediada, normalmente nos primeiros dias de hospitalização. Um estudo prospectivo de fase 2, não randomizado, demonstrou sua segurança e eficácia. Este resultado, somado a outros estudos observacionais de corte, sugere que o rituximabe administrado na

fase aguda resulta em menos recaídas e reduz a mortalidade.

O rituximabe, também, demonstra-se eficaz em pacientes com PTT refratária ou resposta ineficiente à terapia de troca de plasma. A dosagem padrão do rituximabe é de 375 mg/m², administrada semanalmente, em um total de quatro doses. Tal posologia é recomendada tanto para episódios iniciais de PTT imunomediada, quanto para a fase aguda de episódios recorrentes (ZWICKER *et al.*, 2019).

Recentemente, um pequeno ensaio prospectivo, conduzido por Zwicker *et al.* (2019), somou-se a outros estudos prospectivos, sugerindo, em resultados de fase II, possível eficácia do rituximabe em doses mais baixas (100 mg–200 mg/por dose) quando administrado em conjunto com plasmaférese e esteroides, apontando como vantagem central tempo de infusão menor. Contudo, isso não foi amplamente incorporado à prática padrão por falta de evidências mais robustas e estudos de longo prazo, são necessárias mais investigações para confirmar essa conclusão.

Dentre as terapias imunossupressoras alternativas ao rituximabe, a vincristina, ciclosporina e ciclofosfamida foram usadas como terapias de segunda linha para pacientes com PTT imunomediada refratária, antes da adoção o rituximabe, sendo substituídas por este último. O micofenolato de mofetila também foi utilizado com sucesso em alguns relatos de casos. A taxa de resposta clínica do rituximabe foi de 50-87% em pacientes que receberam vincristina. Além disso, o

bortezomibe (outro imunossupressor), inibidor de proteassoma, mostrou-se eficaz no tratamento de PTT imunomediada refratária ou recaída por depleção de plasmócitos. Entre 12 pacientes com PTT imunomediada que receberam bortezomibe como tratamento de resgate, 11 sobreviveram e mantiveram a remissão (BAE; KIM; BANG, 2022).

DESCOBERTA MAIS RECENTE: CAPLACIZUMABE

O caplacizumabe é um anticorpo que tem como alvo a interação entre os multímeros do FvW e as glicoproteínas das plaquetas. É uma imunoglobulina humanizada originária de lhamas (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021). A droga foi desenvolvida, inicialmente, como um agente antitrombótico no contexto do infarto do miocárdio. Porém, em pouco tempo despertou interesse diante de seu potencial terapêutico no tratamento de PTT. Hoje, a indicação de caplacizumabe como agente antitrombótico em casos de infarto do miocárdio foi descontinuada. Trata-se do primeiro medicamento aprovado especificamente para o tratamento da PTT (GRAÇA *et al.*, 2022; SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

O caplacizumabe foi aprovado para tratamento em casos graves de PTT imunomediada, em conjunto com a troca de plasma e, por vezes, imunossupressores (GRAÇA *et al.*, 2022). Artigos

que descrevem os ensaios clínicos Titan e Hercules demonstraram que o caplacizumabe levou a uma recuperação mais rápida da contagem de plaquetas e reduziu o tempo para se atingir uma resposta clínica duradoura, bem como reduziu a quantidade de vezes que a troca de plasma foi necessária e, ainda, diminuiu o tempo de internação, apesar do uso precoce de rituximabe (GRAÇA *et al.*, 2022; HANLON; METJIAN, 2020). Desse modo, o caplacizumabe foi capaz de prevenir morte, refratariedade e exacerbação, quando comparado ao placebo. Esses benefícios são alcançados com o risco de eventos hemorrágicos menores e gerenciáveis (HANLON; METJIAN, 2020). Ainda é necessário avaliar se o caplacizumabe oferece benefícios a longo prazo nas complicações neurológicas associadas à PTT imunomediada (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; DUGGAN, 2018; CADTH, 2020). Outro fator relevante é o custo financeiro ainda elevado do caplacizumabe, que, ao ser incorporado no tratamento, aumenta seu custo entre três e quatro vezes, sendo um entrave para a popularização desta nova droga, que ainda não está disponível em todos os países (GRAÇA *et al.*, 2022; Hanlon; Metjian, 2020).

Os resultados dos estudos Titan e Hercules permitem considerar que o caplacizumabe age como agente suspensivo que protege os pacientes até que a imunossupressão melhore a atividade da ADAMTS13 (HANLON; METJIAN, 2020). Evidências sugerem que o caplacizumabe pode ser descontinuado quando a atividade da ADAMTS13

atinge 20% ou, até mesmo, 10% de atividade. Nesse sentido, pesquisas estão em andamento para personalizar o tratamento com caplacizumabe, com base na atividade da ADAMTS13 (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021). O caplacizumabe, adotado em conjunto com a troca de plasma e imunossupressão com corticosteroides e rituximabe, possibilita alcançar taxas de sobrevivência de >95%, superando a taxa de sobrevivência histórica de 80% a 85%, derivada, apenas, da troca de plasma e imunossupressão (GRAÇA *et al.*, 2022; SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021; HANLON; METJIAN, 2020).

A dose inicial é de 10 mg administrados por via intravenosa antes da primeira troca de plasma. Essa posologia é seguida de 10 mg por dia por via subcutânea, posteriormente. O caplacizumabe é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança, tendo como efeito colateral mais comum o sangramento menor, que muitas vezes é facilmente controlado. Ao bloquear a formação de trombos microvasculares, supõe-se que a isquemia tecidual possa ser diminuída. O caplacizumabe também bloqueia efetivamente os danos aos órgãos-alvo da PTT. No entanto, a imunossupressão concomitante é necessária, pois a função deficiente da ADAMTS13 subjacente não é abordada por essa terapia. Não é surpreendente, então, que exacerbações e recaídas precoces possam ocorrer quando a droga é descontinuada enquanto a atividade da ADAMTS13 permanece gravemente deficiente. Como resultado, o tratamento é tipicamente continuado até a recuperação da

atividade da ADAMTS13 (SUKUMAR; LÄMMLE; CATALAND, 2021).

Ainda sobre a duração do tratamento e momento mais seguro para interrompê-lo, ensaios clínicos iniciais sugerem que o caplacizumabe diário deve ser administrado 30 dias após a interrupção da terapia de troca de plasma, seguido por uma extensão de 28 dias. Reforçando que o caplacizumabe pode ser interrompido com segurança assim que a remissão clínica e a recuperação bioquímica parcial sejam alcançadas. Isso inclui a normalização da contagem de plaquetas, redução da LDH para <2 x o limite superior normal e atividade plasmática de ADAMTS13 esteja >20 UI/dL ou $>20\%$ do normal. Em quase todos os casos de exacerbação da PTT imunomediada, antes do uso de caplacizumabe ou após a interrupção de caplacizumabe, tiveram sua atividade plasmática de ADAMTS13 em níveis de 10% do normal, enquanto a contagem das plaquetas se estabilizava em uma faixa normal (ZHENG, 2021).

Retomando o estudo de fase III HERCULES, alguns pacientes com PTT adquirida que receberam caplacizumabe ou placebo durante a plasmaférese diária, experimentaram exacerbação da PTT durante o tratamento com o medicamento. Tais exacerbações foram definidas como recorrência da doença, surgindo dentro de 30 dias após a interrupção da plasmaférese diária. Trinta e um pacientes (placebo, $n = 28$; caplacizumab, $n = 3$) tiveram um episódio de crise aguda durante o tratamento duplo-cego. Vinte e oito pacientes

mudaram para caplacizumabe aberto (placebo, $n = 26$; caplacizumabe, $n = 2$); outros três interromperam o tratamento após a exacerbação. O tempo médio para a resposta da contagem de plaquetas ($\geq 150 \times 10^9/L$) foi de 3,49 dias após o uso de caplacizumabe. Não houve mortes durante o estudo. Os eventos adversos decorrentes do tratamento com caplacizumabe mais frequentes foram hemorragia no local do cateter (28,6%), cefaleia (21,4%) e epistaxe (17,9%) (KNÖBL *et al.*, 2020; ARROYO *et al.*, 2020; CADTH, 2020).

PERSPECTIVAS SOBRE O FUTURO DO TRATAMENTO DA PTT

Em linhas gerais, os estudos acerca dos tratamentos disponíveis para PTT indicam que apenas a troca de plasma, isolada, pode promover melhora drástica. Porém, ainda há uma estimativa de 15% a 20% de mortalidade em cada episódio. O rituximabe é um imunossupressor benéfico para a PTT, mesmo em casos refratários iniciais, sendo rapidamente eficaz na terapia profilática para prevenir recaídas em pacientes com deficiência persistente ou recorrente da ADAMTS13. Já o caplacizumabe passou da fase de ensaios clínicos e foi aprovado pela primeira vez em 2018, na União Europeia. Diante disso, especula-se que, ao reduzir a dependência da troca de plasma, o caplacizumabe (possivelmente combinado com rADAMTS13 e imunossupressão), possa inaugurar um novo paradigma de tratamento da PTT, minimizando ou

até excluindo a necessidade de troca de plasma no futuro (DANE; CHATURVEDI, 2018).

Outra perspectiva para o tratamento da PTT é a chamada terapia tripla, que consiste em plasmaférese diária em combinação com uso de caplacizumabe e imunossuppressores, sendo esta terapia tripla considerada o padrão ouro no manejo de PTT para todos os pacientes, desde que a avaliação plasmática de ADAMTS13 seja obtida para confirmação. Desse modo, estima-se que a plasmaférese pode ser descontinuada com segurança assim que a contagem de plaquetas estiver normalizada por 2 dias seguidos. Porém, o caplacizumabe e os imunossuppressores não devem ser descontinuados até que a remissão clínica, ou pelo menos a remissão parcial da ADAMTS13, seja alcançada (ZHENG, 2021).

Além disso, a identificação de ADAMTS13 como o componente central nos casos de PTT, levou a estudos recentes (em fase I, ainda não conclusivos) que avaliam a tolerabilidade e eficácia de uma forma recombinante da proteína ADAMTS13 (chamada de rADAMTS13) em pacientes com PTT congênita. Essa enzima terapêutica foi relatada como segura e bem tolerada, com meia-vida de 53 horas, sendo comparável à meia-vida da ADAMTS13 natural. Nenhum evento adverso significativo foi relatado. Especificamente, nenhum anticorpo anti-ADAMTS13 foi detectado. O estudo também forneceu evidências da atividade de rADAMTS13, destaca-se: as contagens de plaquetas aumentaram e os multímeros de FvW diminuíram. Por conta

desses resultados promissores, um estudo controlado randomizado de fase 3 (ainda não iniciado) está planejado para avaliar a eficácia da ADAMTS13 recombinante em relação ao tratamento padrão, baseado em infusão de plasma. Estima-se que a rADAMTS13 pode ser importante, não apenas em casos de PTT congênita, mas também em sua forma imunomediada. Ao saturar anticorpos anti-ADAMTS13 e clivar os multímeros FvW a ADAMTS13 recombinante pode, juntamente com terapias imunomoduladoras (com imunossuppressores) e o caplacizumabe, diminuir a necessidade de plasmaférese diária, bem como reduzir o tempo de internação hospitalar. A necessidade de saturar anticorpos anti-ADAMTS13 em pacientes com PTT imunomediada sugere que doses mais altas de ADAMTS13 recombinante podem ser requeridas para a PTT imunomediada, quando comparada com a PTT congênita. Igualmente, formas recombinantes da enzima projetadas para serem resistentes aos auto anticorpos tem o potencial de contornar a limitação financeira do caplacizumabe, tendo um custo menor (COPPO; CUKER; GEORGE, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização desta revisão integrativa, pode-se concluir, com base na literatura consultada, que o diagnóstico, tratamento e prognóstico da PTT avançaram de forma muito positiva nas últimas décadas. Atualmente, tem-se

uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 90% e os estudos indicam que novas possibilidades de diagnóstico e tratamento já estão em fase inicial de testes.

Especificamente quanto às estratégias terapêuticas disponíveis, identificou-se que o uso de esteroides foi a primeira terapia utilizada pra PTT, ainda na década de 1950. Porém, tratava-se de uma abordagem *off-label*, derivada de observações empíricas e plausibilidade biológica. Como tática *on-label*, a terapia de troca de plasma (plasmaférese) foi a primeira estratégia de manejo da PTT que se estabeleceu como eficaz, na década de 1990. A plasmaférese isolada aumentou a taxa de sobrevivência para 80% e 85%. A partir de pesquisas que descobriam uma relação direta entre a ADAMTS13 e casos de PTT, o uso de imunossupressores — sobretudo o rituximabe — passou a ser administrado em conjunto com a plasmaférese. O rituximabe destaca-se por sua eficiência na terapia profilática que visa prevenir recaídas, especialmente em pacientes que possuem deficiência da ADAMTS13. Recentemente, dois testes clínicos de larga escala e de nível mundial (Titan de fase II e Hercules de fase III) comprovaram a eficácia do medicamento caplacizumabe, sendo este aprovado pelas agências reguladoras na União Europeia (2018) e no Canadá (2020). O caplacizumabe reduz o tempo de internação e diminui a dependência da troca de plasma. Diante disso, os estudos indicam que, na atualidade, o padrão ouro de tratamento para PTT consiste em uma terapia tripla, com administração

de caplacizumabe, combinada com plasmaférese e imunossupressão. Contudo, salienta-se que o caplacizumabe ainda é um medicamento muito caro e eleva o custo do tratamento entre três e quatro vezes, por isso não está disponível em escala global.

Como perspectiva para o futuro das estratégias de tratamento da PTT, os estudos apontam para as terapias anti FvW emergentes e ADAMTS13 recombinante (rADAMTS13). Tais abordagens estão em fase inicial de testes, carecendo de evidências robustas de sua eficácia, mas especula-se que poderão minimizar, ou até mesmo excluir, a necessidade da plasmaférese.

REFERÊNCIAS

ARROYO, José Luis. *et al.* Methylene blue-treated plasma, versus quarantine fresh frozen plasma, for acute thrombotic thrombocytopenic purpura treatment: Comparison between centres and critical review on longitudinal data. *Transfus Apher Sci*, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 102771, ago. 2020. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102771. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605805/>. Acesso em: 15 out. 2022.

AZEVEDO, Brunna Rafaela do Amaral; MOTA, Isabella de Souza; PAULA JÚNIOR, Milton Rego de. Terapias adicionais a plasmaférese como tratamento da púrpura trombocitopênica trombótica. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 247–256, 2020. DOI: 10.14295/vittalle.v32i3.11921. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/11921>. Acesso em: 21 nov. 2022.

BAE, Sung Hwa; KIM, Sung-Hyun. BANG, Soo-Mee. Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic

purpura. *Blood Res*, [S. l.], v. 57, n. s1, p. 37-43, abri. 2020. DOI: 10.5045/br.2022.2022005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35483924/>. Acesso em: 15 out. 2022.

BAUER, Philippe R. *et al.* Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. *Intensive Care Med*, [S. l.], v. 48, p. 1382-1396, 2022. DOI: 10.1007/s00134-022-06793-z. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9372988/pdf/134_2022_Article_6793.pdf. Acesso em: 25 nov. 2022.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH). Clinical Review Report: Caplacizumab (Cablivi): Sanofi Genzyme, a division of Sanofi-Aventis Canada Inc. CADTH Common Drug Reviews, Toronto, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600100/>. Acesso em: 15 out. 2022.

CHEN, Bin *et al.* Comparison of the efficacy and safety of caplacizumab versus placebo in thrombotic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. *Ann Transl Med*, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 657-667, jun. 2022. DOI: 10.21037/atm-22-2847. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845542/>. Acesso em: 15 out. 2022.

COPPO, Paul. CUKER, Adam; GEORGE, James. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 26-37, nov. 2018. DOI: 10.1002/rth2.12160. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656273/>. Acesso em: 15 out. 2022.

DANE, Kathryn; CHATURVEDI, Shruti. Beyond plasma exchange: novel therapies for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, [S. l.], n. 1, p. 539-547, 30 nov. 2018. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.539. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504355/>. Acesso em: 15 out. 2022.

DUGGAN, Sean. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs*, [S. l.], v. 78, n. 15, p. 1639-1642, out. 2018. DOI: 10.1007/s40265-018-0989-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298461/>. Acesso em: 15 out. 2022.

FONSECA, Gabriel de Lima Machado da *et al.* Uma análise acerca das características da púrpura trombocitopênica trombótica: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [S. l.], v. 15, n. 7, p. e10715, 30 jul. 2022. DOI: 10.25248/reas.e10715.2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/10715>. Acesso em: 25 nov. 2022.

GRAÇA, Nuno *et al.* TTP: From empiricism for an enigmatic disease to targeted molecular therapies. *Br J Haematol*, [S. l.], v. 197, n. 2, p. 156-170, abri. 2022. DOI: 10.1111/bjh.18040. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35146746/>. Acesso em: 15 out. 2022.

GRAGNANO, Felice *et al.* The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm*, [S. l.], v. 2017, p. 1-13, maio 2017. DOI: 10.1155/2017/5620314. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467347/pdf/MI2017-5620314.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.

HANLON, Ashley; METJIAN, Ara. Caplacizumab in adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ther Adv Hematol*, [S. l.], v. 11, p. 1-10, 7 fev. 2020. DOI: 10.1177/2040620720902904. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32095224/>. Acesso em: 15 out. 2022.

KNÖBL, Paul *et al.* Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost*, [S. l.], v. 18, n. 2, fev. 2020, p. 479-484. DOI: 10.1111/jth.14679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691462/>. Acesso em: 15 out. 2022.

- KNÖBL, Paul. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 220-226, 2018. DOI: 10.1007/s12254-018-0429-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30220931/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- KUCUKYURT, Selin; ESKAZAN, Ahmet Emre. Assessment and Monitoring of Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): Strategies to Improve Outcomes. *J Blood Med*, [S. l.], v. 28, n. 11, p. 319-326, 2020. DOI: 10.2147/JBM.S205630. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061729/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- MAQSOOD, Muhammad Haisum; RUBAB, Kinza; MAQSOOD, Muhammad Zaigham. Clinical Efficacy and Safety Profile of Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*, [S. l.], v. 11, n. 7, p. e5263, 29 jul. 2019. DOI: 10.7759/cureus.5263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576256/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- MORALES-MONTOYA, Alejandra. Púrpura trombocitopênica trombótica. *Med Int Méx, Ciudad del Mexico*, v. 35, n. 6, p. 906-911, nov./dez. 2019. DOI: 10.24245/mim.v35i6.2741. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim196i.pdf>. Acesso em: 25 nov. 2022.
- PICOD, Adrien; COPPO, Paul. Developments in the use of plasma exchange and adjunctive therapies to treat immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 461-471, jun. 2019. DOI: 10.1080/17474086.2019.1619170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092093/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- SCULLY, Marie *et al.* Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*, [S. l.], v. 380, n. 4, p. 335+346, 24 jan. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1806311. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625070/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- SILVA, Catarina Pereira da. Uso e prescrição off-label. *Revista Jurídica Luso-Brasileira*, Lisboa, v. 8, n. 2, p. 1595-1634, 2022. Disponível em: https://www.cidp.pt/revistas/rjlb/2022/2/2022_02_1595_1634.pdf. Acesso em: 06 nov. 2022.
- SUKUMAR, Senthil; LÄMMLE, Bernhard; CATALAND, Spero. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Clin Med*, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 536-547, 2 fev. 2021. DOI: 10.3390/jcm10030536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33540569/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- SWAMI, Arjun; KAUR, Varinder. Von Willebrand Disease: A Concise Review and Update for the Practicing Physician. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 900-910, 2017. DOI: 10.1177/107602961667596. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029616675969>. Acesso em: 25 nov. 2022.
- ZHENG, X Long. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 1864-1871, ago. 2021. DOI: 10.1111/jth.15406. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34060225/>. Acesso em: 15 out. 2022.
- ZWICKER, Jeffrey *et al.* Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood*, [S. l.], v. 134, n. 13, p. 1106-1109, 26 set. 2019. DOI: 10.1182/blood.2019000795. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331919/>. Acesso em: 15 out. 2022.