

PAPEL DA PLASMAFÉRESE NA TERAPÊUTICA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Ana Paula de Souza e Pinto¹ | Paula Mariana Salgueiro de Souza² | Sabrina Lessa de Andrade²

Biomedicina



ISSN IMPRESSO 2316-6738
ISSN ELETRÔNICO 2317-1685

RESUMO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica é uma microangiopatia trombótica caracterizada pela oclusão difusa de arteríolas terminais e de capilares por trombos ricos em plaquetas e em Fator de von Willebrand. Atualmente, a plasmaférese constitui a base do tratamento, podendo reduzir a mortalidade para menos de 20%. Por isso, é importante realizá-la o mais precocemente possível, tão logo se estabeleça o diagnóstico. Ela deve ser realizada diariamente, com trocas de 1 a 1,5 vez o volume de plasma do paciente, utilizando plasma fresco congelado como fluido de reposição e deve ser mantida até que se estabeleça uma remissão estável, que consiste na normalização do quadro neurológico, da contagem de plaquetas e do nível de LDH, e no aumento da hemoglobina por pelo menos dois dias consecutivos. Esta revisão Sistemática foi realizada a partir das bases de dados on-line Medline, Lilacs, SciELO e Bireme. Sem considerar os critérios de exclusão, foram encontrados inicialmente trinta publicações em português e inglês. Deste total apenas vinte preenchem os critérios de inclusão. Finalmente, os artigos selecionados foram comparados nas quatro bases de dados, Medline, Lilacs, SciELO e Bireme, a fim de verificar quais publicações estavam repetidas. Assim, ao final, dez publicações foram utilizadas na composição desta investigação.

PALAVRAS-CHAVE

Plasmaférese. Púrpura Tromocitopênica Trombótica. Fator de Von Willebrand. Anemia Hemolítica. Plaquetopenia.

The Thrombotic Thrombocytopenic Purpura is a thrombotic microangiopathy characterized by diffuse occlusion of terminal arterioles and capillary thrombi rich in platelets and von Willebrand Factor. Currently, plasmapheresis is the basis of treatment and may reduce mortality to less than 20%. Therefore, it is important to do it as early as possible, as soon as the diagnosis is established. It should be performed daily, exchanges with 1 to 1.5 times the plasma volume of the patient using fresh frozen plasma as replacement fluid, but it should be kept until they establish a stable remission, which is the normalization of neurological status, platelet count and LDH level, and an increase in hemoglobin of at least two consecutive days. This systematic review was conducted from databases online Medline, Lilacs, SciELO and Bireme. Without considering the exclusion criteria, were found initially thirty publications in Portuguese and English. Of this total only twenty met the inclusion criteria. Finally, the selected articles were compared in the four databases, Medline, Lilacs, SciELO and Bireme in order to see which publications were repeated. So, in the end, ten publications were used in the composition of this investigation.

KEYWORDS

Plasmapheresis. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Von Willebrand Factor. Hemolytic Anemia. Thrombocytopenia.

1 INTRODUÇÃO

Aférese é o procedimento caracterizado pela retirada do sangue total de um doador ou paciente, com separação dos seus componentes por meio de centrifugação ou filtração e devolução do remanescente ao doador ou paciente. De acordo com o componente removido, a aférese pode ser classificada em plasmaférese (remoção de plasma), leucaférese (remoção leucócitos), eritrocitaférese (remoção de eritrócitos) e plaquetaférese (remoção de plaquetas). Na plasmaférese as células são reinfundidas ao mesmo tempo em que se faz a remoção do plasma. Soluções de reposição substituem o plasma removido, mantendo-se o equilíbrio volumétrico e oncótico (SCULLY, 2003).

As indicações para plasmaférese terapêutica são constituídas, na sua maioria, por doenças hematológicas e doenças neurológicas, todavia será abordada aqui, apenas a sua aplicação na Púrpura Trombocitopênica Trombótica.

Em 1924 Moschcowitz relatou o caso de uma paciente de 16 anos que desenvolveu anemia hemolítica, plaquetopenia, distúrbios neurológicos e comprometimento renal, que faleceu de infarto cerebral e insuficiência cardíaca. À autópsia foram encontrados trombos disseminados na microcirculação, principalmente nas arteríolas terminais. Casos similares estudados até 1935 foram denominados de síndrome de Moschcowitz. Mais tarde, o nome púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) foi usado para designar a síndrome clínica que compreende cinco achados clínicos principais: anemia hemolítica, plaquetopenia, febre, insuficiência renal e distúrbios neurológicos. O quadro clássico completo, exibindo os cinco aspectos clínicos, porém, ocorre somente em 40% dos casos (BANDARENKO; BRECHER, 1998).

Até muito recentemente, a fisiopatologia dessa doença era desconhecida. Porém, trabalhos recentes demonstram defeito no processamento dos multímeros de alto peso mo-

lecular do Fator de von Willebrand (FvW). Em condições fisiológicas, esses multímeros são clivados por uma proteína conhecida como protease clivadora do FvW ou ADAMTS13. As mutações no gene codificador dessa protease (PTT familiar) ou a presença de anticorpos no plasma direcionados contra a mesma (PTT adquirida) reduzem essa proteína no plasma e constituem a base fisiopatológica dessa doença.

Os multímeros do FvW de alto peso molecular não clivados, presentes na superfície das células endoteliais levam à hiperagregação plaquetária, trombose e oclusão vascular. Anemia microangiopática e plaquetopenia sem outra causa clínica aparente devem levantar a suspeita de PTT. A plaquetopenia é o sinal mais comum, porém, apesar de numericamente grave, a plaquetopenia não se associa a sangramento na maioria das vezes.

A hematoscopia demonstra hemácias fragmentadas de tamanhos e formas variadas, pontilhado basófilo e eritroblastos. A anemia, em geral, é de intensidade leve a moderada. Outros achados laboratoriais característicos de anemia hemolítica, tais como aumento de desidrogenase láctica, bilirrubina indireta, contagem de reticulócitos e redução de haptoglobina, podem ser encontrados, variando de intensidade conforme a gravidade do processo hemolítico. Pode haver leucocitose moderada com desvio para a esquerda. O teste de Coombs é negativo, pois a anemia é de origem mecânica e não autoimune. Em geral, os testes de hemostasia, tais como TP, TTPA e fibrinogênio são normais, ao contrário da coagulação intravascular disseminada (CIVD), na qual esses testes apresentam-se alterados (SADLER, 2004).

O uso da plasmaférese diminuiu a mortalidade da PTT de 90% para 10% a 30%, devido à correção da deficiência da ADAMTS13, bem como remoção de auto-anticorpos patogênicos e citocinas endotélio-estimulantes. Porém, em casos agudos graves, refratários, ou quando há recaídas, terapêuticas adicionais, tais como corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, imunoglobulinas em altas doses e esplenectomia podem ser necessárias (ANTUNES, 2005).

2 MÉTODOS

Esta revisão Sistemática foi realizada a partir das bases de dados on-line Medline, Lilacs, SciELO e Bireme, utilizando os seguintes descritores: Púrpura Trombocitopênica Trombótica, Plasmaférese, Púrpura Trombocitopênica Trombótica: Tratamento. Os descritores em inglês foram: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Plasmapheresis, Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. A revisão foi ampliada através de busca em outras fontes, tais como documentos governamentais, estatísticas de saúde, referências citadas nos artigos obtidos.

Os critérios de inclusão utilizados para este estudo foram: artigos originais e que abordavam a Plasmaférese, apenas como terapêutica para Púrpura Trombocitopênica, excluindo-se por sua vez outras variabilidades de Púrpura, como Púrpura Trombocitopênia Idiopática e/ou Púrpura Trombocitopênia Autoimune.

Sem considerar os critérios de exclusão, foram encontrados inicialmente 30 (trinta) publicações em português e inglês. Deste total apenas 20 (vinte) preenchem os critérios de inclusão. Finalmente, os artigos selecionados foram comparados nas quatro bases de dados, Medline, Lilacs, SciELO e Bireme, a fim de verificar quais publicações estavam repetidas. Ao final, 10 (dez) publicações foram utilizadas na composição desta investigação.

Durante o processo de busca e seleção de publicações, pode-se perceber que o campo de produções científicas originais sobre PTT não é muito vasto. Esse fato pode ser atribuído à raridade da patologia (ocorrência de 3 a 7 casos/ano/1.000.000 indivíduos) e, sobretudo aos seus fatores etiopatogênicos e fisiopatológicos não estarem completamente elucidados. Das 10 publicações analisadas, apenas uma descreveu seus achados histopatológicos. Segundo Polito & Kirsztajn (2010), o encontro de depósito hialino nas paredes capilares, entre a face subendotelial e camadas musculares das arteríolas, são achados histopatológicos característicos na PTT. Supõe-se que estas lesões sejam derivadas dos trombos de plaquetas incorporados à parede vascular e recobertos por células endoteliais neoformadas.

O tratamento da PTT está baseado na plasmaterapia, sendo que antes dela a mortalidade excedia 90% dos casos. Com a instituição desta modalidade terapêutica, o índice de mortalidade fica em torno de 10% a 20% (BANDARENKO & BRECHER, 1998). A partir de 1991 a plasmaférese tornou-se a terapia de escolha. O uso empírico disseminado da plasmaférese foi originado da hipótese fisiopatológica sobre a existência de uma substância tóxica circulante e/ou deficiência de um fator plasmático para esta doença, passíveis de serem removidos ou repostos pela plasmaférese. Os recentes conhecimentos sobre a deficiência da metaloprotease plasmática ADAMTS 13 e auto-anticorpos a ela dirigidos explicam a eficácia da infusão plasmática (reposição da protease deficitária) e remoção plasmática (retirada dos auto-anticorpos) e dos multímeros anormalmente grandes do FvW (FONTANA, 2006).

Em relação à posologia da Plasmaferese na PTT, é consenso nos estudos analisados que não há nenhum parâmetro clínico preditivo da duração do tratamento, que por sua vez, vai ser definido pela diversidade de resposta dos pacientes. O número de sessões para se alcançar a remissão clínica é extremamente variável, entretanto recomenda-se que elas devam ser mantidas até 2 dias após a remissão, na qual é geralmente, definida como normalização dos sinais neurológicos, do número de plaquetas (≥ 150.000), dos níveis de LDH e aumento do nível de hemoglobina (ANTUNES, 2005).

Em alguns pacientes, o rebote de inibidores da ADAMTS 13 durante o tratamento, com deterioração clínico-laboratorial, pode ser observado. Assim a monitorização, após a suspensão da terapêutica, deve ser cuidadosa, pois em 18 a 86% dos casos de PTT pode ocorrer a recaída.

Em relação aos fluidos utilizados na plasmaférese, o plasma fresco congelado (PFC) é o fluido padrão para reposição na PTT aguda. Todavia, um pequeno estudo retrospectivo do Grupo de PTT Americano, sugeriu que o uso de solução de albumina a 5% como fluido de troca para a primeira metade inicial da plasmaférese (fase de lavagem) e PFC para a segunda metade (fase de reposição) pode ser equivalente, ou até mesmo melhor do que o uso do PFC sozinho. Ainda assim, não foram encontradas pesquisas que comprovem os benefícios do uso da albumina neste procedimento.

Os efeitos adversos associados à plasmaférese foram descritos em apenas uma publicação. Segundo Lindenberger & Price (2005), ocorrem em aproximadamente 10% dos procedimentos. O risco é maior para os pacientes que recebem plasma ao invés de soluções coloidais como fluido de troca. Como a maioria dos pacientes com PTT são submetidos a várias sessões, os eventos adversos giram em torno de 40%. A maioria dos eventos consiste de reações alérgicas e anafilactóides, além de reações febris. Foram relatadas em 0% a 4%

para mais de 70.000 procedimentos. Os casos fatais foram devido a lesões intrapulmonares relacionados à transfusão (TRALI) não reconhecida, complicações com cateter venoso central. Podem ocorrer, ainda, sangramentos e infecções.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da plasmaférese constituir-se em importante pilar para o tratamento da PTT, ainda existem questões a serem respondidas para os vários aspectos de sua aplicação. Como a PTT é uma doença pouco comum, é difícil conduzir estudos prospectivos adequados para avaliar a eficácia de outras modalidades de tratamento, distintos da plasmaférese e infusão de plasma. Assim, as recomendações são baseadas apenas em estudos retrospectivos com número limitado de pacientes. A mortalidade global chega a 20%, e quase todos os óbitos ocorrem entre aqueles pacientes refratários à plasmaférese. Quanto mais cedo se inicia a plasmaférese, menor a possibilidade de recaídas.

REFERÊNCIAS

OLIVEIRA, Mônica Hermida Cerqueira Fernandes de; REZENDE, Suely Meireles; VASCONCELOS, Rosa Arcuri. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. **Brasília**: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1132_M.pdf>. Acesso em: 4 jan. 2013

BANDARENKO, N.; BRECHER, M. E. United States Thrombotic Thrombocytopenic Púrpura Apheresis Group (US TTP ASG): multicenter survey and retrospective analysis of current efficacy of therapeutic plasma exchange. **J Clin Apheresis**, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9828024>>. Acesso em: 4 jan. 2013

FONTANA, S.; KREMER, Hovinga J. A.; LÄMMLE, B.; MANSOURI, Taleghani B. Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. **Vox Sanguinis** 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1423-0410.2006.00747.x/pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2012.

LINDENBERGER, M.L.; PRICE T.H. Use of Cellular and Plasma Apheresis in the Critically Ill Patient: Part II: Clinical Indications and Applications. **J Intens Care Med**, 2005. Disponível em: <<http://business.highbeam.com/437420/article-1G1-140911722/use-cellular-and-plasma-apheresis-critically-ill-patient>>. Acesso em: 4 jan. 2013.

POLITO, M.G.; KIRSZTAJN, G.M. Microangiopatias trombóticas: púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 2010. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1235>. Acesso em: 26 dez. 2012.

SADLER, J. E.; MOAKE, J.L.; MIYATA, T.; GEORGE, J.N. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology. **American Society Hematol Educ Program**, 2004. Disponível em: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2004/1/407.full.pdf>>. Acesso em: 26 dez. 2012

SCULLY, Marie; BEVERLEY, J. Hunt; BENJAMIN, Sylvia; CHEUNG, Betty. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. **British Journal of Haematology**, 2003. Disponível em: <http://www.bcsghguidelines.com/documents/BJH_TTP_Guideline_0512.pdf>. Acesso em: 26 dez. 2012.

Recebido em: 18 de fevereiro de 2013

Avaliado em: 25 de fevereiro de 2013

Aceito em: 27 de fevereiro de 2013

- 1 Médica pela Universidade Federal de Alagoas (1999). Possui Título de especialista em Anatomia Patológica conferido pelo Programa credenciado pela Comissão Nacional de Residência Médica/ Ministério da Saúde. Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco. gswana@uol.com.br
- 2 Bachareladas em Biomedicina, pela Faculdade Integrada Tiradentes (FITS). poulasalgueiro@hotmail.com, slessaandrade@gmail.com