

Púrpura trombocitopênica trombótica adquirida em paciente 16 anos: uso de inibidor de proteassoma para controle de doença refratária

Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old patient: use of proteasome inhibitor for refractory disease control

Felipe Dettogni Moro Capo¹, Gustavo Santos Porfiro², Sibia Soraya Marcondes^{1,2}, Marcos Daniel de Deus Santos^{1,2}

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara e grave, caracterizada pela formação de coágulos sanguíneos anormais que podem levar a danos em diversos órgãos, caracterizada pelos valores reduzidos da atividade da ADAMTS13, podendo ser adquirida ou congênita. Embora o tratamento convencional com imunossupressores e plasmaférese seja eficaz na maioria dos casos, um subgrupo de pacientes desenvolve formas refratárias. A escassez de opções terapêuticas para esses pacientes, especialmente em contextos com recursos limitados, torna o manejo da PTT refratária desafiador. Descrevemos um caso de uma adolescente com PTT adquirida refratária que apresentou resposta completa ao tratamento com bortezomibe, com foco na idade, no diagnóstico, na terapia da PTT refratária e sua associação com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Objetivo:** divulgar esse caso para os profissionais de saúde a fim de ampliar o conhecimento sobre a PTT refratária e propor a inclusão do bortezomibe como opção terapêutica alternativa em casos selecionados. **Métodos:** trata-se de um estudo observacional descritivo aprovado pelo Comitê de Ética Médica, cujos dados foram obtidos dos prontuários médicos do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM). **Resultados:** resposta completa após associação de bortezomibe e diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico após 12 meses de acompanhamento ambulatorial. **Conclusão:** em pacientes com PTT adquirida refratária o uso de bortezomibe, demonstra eficácia e perfil de segurança adequado devendo ser considerado neste cenário, já que é disponível na maioria dos serviços de saúde de atenção especializada.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Trombótica. Terapêutica. Bortezomib. Adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare and severe disease characterized by the formation of abnormal blood clots that can lead to damage in various organs. It is marked by reduced ADAMTS13 activity levels and can be either acquired or congenital. Although conventional treatment with immunosuppressants and plasmapheresis is effective in most cases, a subgroup of patients develops refractory forms. The scarcity of therapeutic options for these patients, especially in resource-limited settings, makes managing refractory TTP challenging. We describe the case of an adolescent with acquired refractory TTP who achieved a complete response to treatment with bortezomib, focusing on age, diagnosis, therapy for refractory TTP, and its association with Systemic Lupus Erythematosus. **Objective:** To share this case with healthcare professionals in order to increase knowledge about refractory TTP and propose the inclusion of bortezomib as an alternative therapeutic option in selected cases. **Methods:** This is a descriptive observational study approved by the Medical Ethics Committee, with data obtained from the medical records of the Cassiano Antônio Moraes University Hospital (HUCAM). **Results:** Complete response after bortezomib therapy and the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus after 12 months of outpatient follow-up. **Conclusion:** In patients with acquired refractory TTP, the use of bortezomib shows efficacy and an appropriate safety profile, and should be considered in this scenario, as it is available in most specialized healthcare services.

Keywords: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Therapeutics. Bortezomib. Adolescent.

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

felipe.dmoro@gmail.com

Direitos autorais:

Copyright © 2024 Felipe Dettogni Moro Capo, Gustavo Santos Porfiro, Sibia Soraya Marcondes, Marcos Daniel de Deus Santos.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

11/7/2024

Aprovado:

12/9/2024

ISSN:

2446-5410

INTRODUÇÃO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma desordem hematológica rara e representa um desafio clínico significativo devido à sua ampla variedade de manifestações clínicas e complicações sistêmicas devastadoras. Este distúrbio é caracterizado pela oclusão transitória das arteríolas e capilares na microcirculação, resultando em isquemia de órgãos e tecidos¹. A obstrução vascular é desencadeada pela formação de trombos compostos por fator von Willebrand (FvW) e plaquetas, uma situação que surge devido à deficiência da metaloprotease ADAMTS13².

A PTT clinicamente apresenta-se com trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e distúrbios neurológicos, podendo estar acompanhada de insuficiência renal (10-20%) e febre. Essa síndrome complexa está intimamente ligada a anormalidades na microvasculatura, resultando em agregação plaquetária patológica e trombose nos pequenos vasos sanguíneos com acometimento do sistema nervoso central (60%), trato gastrointestinal (35%) e cardíaco (25%).

A variedade de complicações sistêmicas que acometem os pacientes é responsável pela devastação clínica observada na PTT, sendo o diagnóstico precoce crucial para prevenir complicações. No entanto, devido à variedade de sintomas e à raridade da doença, o diagnóstico pode ser desafiador, especialmente em ambientes com recursos limitados.

É importante destacar que a maioria desses pacientes procuram as emergências médicas e são avaliados por médicos generalistas que precisam estar alertas a esse diagnóstico. Portanto, a compreensão da PTT, seus mecanismos subjacentes e as diferentes manifestações clínicas é de suma importância para melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz desta condição.

Este estudo tem por objetivo descrever as manifestações clínicas, os desafios diagnósticos e terapêuticos para PTT adquirida em paciente adolescente, enfatizando a necessidade de divulgar esse caso para hematologistas, nefrologistas e outros profissionais da saúde, com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre o tema e o manejo da PTT refratária com enfoque nas terapêuticas com imu-

nossupressor e rituximabe, destacando a eficácia da vincristina e bortezomibe como terapia alternativa em hospital sem disponibilidade de caplacizumabe. A divulgação deste caso clínico visa contribuir para o conhecimento sobre o manejo da PTT em diferentes contextos clínicos e estimular a discussão sobre novas abordagens terapêuticas.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer 7.115.393 e CAEE 82161924.1.0000.5071.

RELATO DE CASO

Feminino, 16 anos, foi atendida no Hospital Infantil de referência com sintomas de cefaléia, hemiparesia direita e desvio de rima labial à esquerda associada a cefaléia, petéquias em membros inferiores. Na história pregressa relatou quadro gripal duas semanas antes do início dos sintomas. Negou quaisquer comorbidades e história familiar de doença hematológica. A tomografia de crânio evidenciou achados de hipodensidade córtico-subcortical no terço anterior da ínsula esquerda, ASPECTS 9, sugestivos de acidente vascular cerebral isquêmico de evolução recente ocasionado por provável vaso-oclusão em artéria cerebral média.

A paciente foi encaminhada ao hospital de referência neurológica da região, pelo diagnóstico de acidente vascular isquêmico (AVCi), com NIHSS 8, para avaliação neurológica. Contra indicado terapia fibrinolítica devido ao tempo de déficit neurológico maior que 4 horas. Durante a internação, exames laboratoriais demonstravam Hb 7,5g/dL, leucócitos totais 9.070/mm³, sem desvio à esquerda, plaquetas 11 mil/mm³, TTPa 39 segundos, TAP 90% de atividade, INR 1.0, fibrinogênio 239mg/dL, reticulócitos 4,81%, desidrogenase láctica 865U/L, com presença de esquizócitos em sangue periférico. Beta-HCG e sorologias para HIV, hepatites B, hepatite C e VDRL todos negativos. Avaliada pela hematologia por suspeita de PTT como causa do AVCi. Possuía 7 pontos no escore PLASMIC³, portanto, de alto risco para PTT adquirida, sendo iniciado o tratamento com imunossupressor (prednisona 1mg/kg/

dia), ácido fólico 5mg/dia e infusão plasma devido a indisponibilidade de plasmaferese neste serviço.

Após 7 dias do início dos sintomas, a paciente foi transferida para outro hospital da rede de referência para realização de plasmaférese terapêutica. Admitida no setor de UTI, em regular estado geral, potencialmente grave, hipocorada (++)/4, sem sangramentos visíveis, lúcida e orientada com melhora parcial da afasia motora, verbalizando palavras curtas, sem hemiparesia ou parestesia; sem alterações cardíacas e respiratórias, frequência cardíaca 100 bpm, pressão arterial 115x60 mmHg, saturação de O₂ 96% em ar ambiente, sem sinais de trombose venosa profunda em membros inferiores. Exames laboratoriais evidenciaram anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos em sangue periférico, reticulocitose, elevação de desidrogenase láctica), sem alterações de testes de coagulação, com D-dímero elevado, troponinas normais e com plaquetopenia. O diagnóstico de PTT adquirida foi estabelecido com resultado da dosagem de ADAMTS13 <0,2% (VR 60 – 130%) e do inibidor de ADAMTS13 com valor igual a 13,4UB (VR <0,4UB).

Iniciada plasmaférese terapêutica em associação a imunossupressores (corticoterapia com prednisona 1mg/kg/dia) e anticorpo monoclonal rituximabe (RTX), 100mg, uma vez na semana, por 4 semanas, como primeira linha de tratamento. A plasmaférese foi suspensa após as 4 sessões com elevação plaquetária a valores maiores que 150.000/mm³ por 3 dias, recebendo alta da UTI e mantido tratamento com RTX e prednisona. Apesar de uma resposta inicial, apresentou plaquetas de 4.000/mm³ e metrorragia cerca de 2 dias após a suspensão da plasmaférese terapêutica. Houve necessidade do retorno à UTI e terapia com plasmaférese e otimização da terapia imunossupressora com metilprednisolona 1g/dia por 3 dias consecutivos. Aproximadamente após 5 dias da intensificação da imunossupressão, evoluiu com quadro de disúria e suspeita de infecção do trato urinário, realizado antibioticoterapia com meropenem por 5 dias. Mesmo após tratamento da intercorrência infecciosa, otimização do tratamento com pulsoterapia e a manutenção de RTX, não houve melhora clínica e laboratorial, caracterizando PTT adquirida refratária.

Pela refratariedade de resposta à terapia com imunossupressão convencional e a indisponibilidade de caplacizumabe no serviço, houve a necessidade de terapia de segunda linha. Conforme publicações de menor impacto e relatos de casos em literatura, aliado a disponibilidade dos recursos da instituição foi avaliado o uso de vincristina, ciclofosfamida e bortezomibe como drogas úteis nesse cenário. Como abordagem adicional à refratariedade da PTT, foi realizado exclusão de doenças oncológicas, com tomografias de tórax e abdome total, aspirado de medula óssea e a imunofenotipagem que excluiu doenças concomitantes.

Durante a evolução da doença, optou-se pelo aumento do volume de troca nas sessões de plasmaférese diária para 1,5 volemia. Como terceira linha de tratamento, foi iniciado vincristina, na dose 1 mg, por 4 aplicações (D1, D4, D7 e D10). Apresentou resposta parcial, contudo, mantendo plaquetas menores do que 150,000/mm⁴.

Devido a resposta parcial após 3 agentes imunossupressores e sem evidência de causa subjacente que pudesse justificar a persistência da plaquetopenia e elevação do desidrogenase láctica (DHL), aliado a indisponibilidade de monitoramento da ADAMTS13, uma situação comum em muitas instituições de serviço público e privadas brasileiras, optou-se por intensificação do esquema imunossupressor com a realização de bortezomibe. A dose utilizada foi de 1,3 mg/m², via subcutânea, uma vez por semana, no total de 4 doses. Após 7 dias de tratamento, foi obtida resposta completa com plaquetas maiores que 150 mil/mm³, quando a plasmaférese foi interrompida, totalizando 40 sessões.

Os valores plaquetários se mantiveram em ascensão, com evolução para alta após 68 dias de internação, sendo 62 dias na unidade de terapia intensiva. Manteve-se o uso de prednisona 40 mg por dia, sendo encaminhada ao ambulatório para seguimento clínico.

Durante acompanhamento ambulatorial, manteve-se a resposta à PTT, seguindo o desmame de prednisona. Após aproximadamente 12 meses do início do acompanhamento ambulatorial, tendo terminado o desmame de prednisona, evoluiu com intensa alopecia, rash malar e dores articulares sobretudo de extremidades. Aventada a hipótese de

lúpus eritematoso sistêmico (LES), sendo solicitados exames para o diagnóstico. A paciente realizou exames que confirmaram a hipótese diagnóstica, preenchendo critérios clínicos e laboratoriais, sendo encaminhada ao reumatologista para avaliação e acompanhamento em conjunto (Gráfico 1).

DISCUSSÃO

A PTT apresenta-se como uma doença que afeta mais frequentemente mulheres em idade adulta, sendo que apenas 10% dos casos acometem crianças e adolescentes. As condições clínicas mais associadas a PTT são: infecções bacterianas e HIV, doenças autoimunes (principalmente LES e artrite reumatoide), gravidez, drogas (mitomicina C, ciclosporina, quinino, clopidogrel, ticlopidina), pancreatite, câncer e transplante de órgãos². A paciente evoluiu com o diagnóstico de LES cerca de 12 meses após início do acompanhamento ambulatorial.

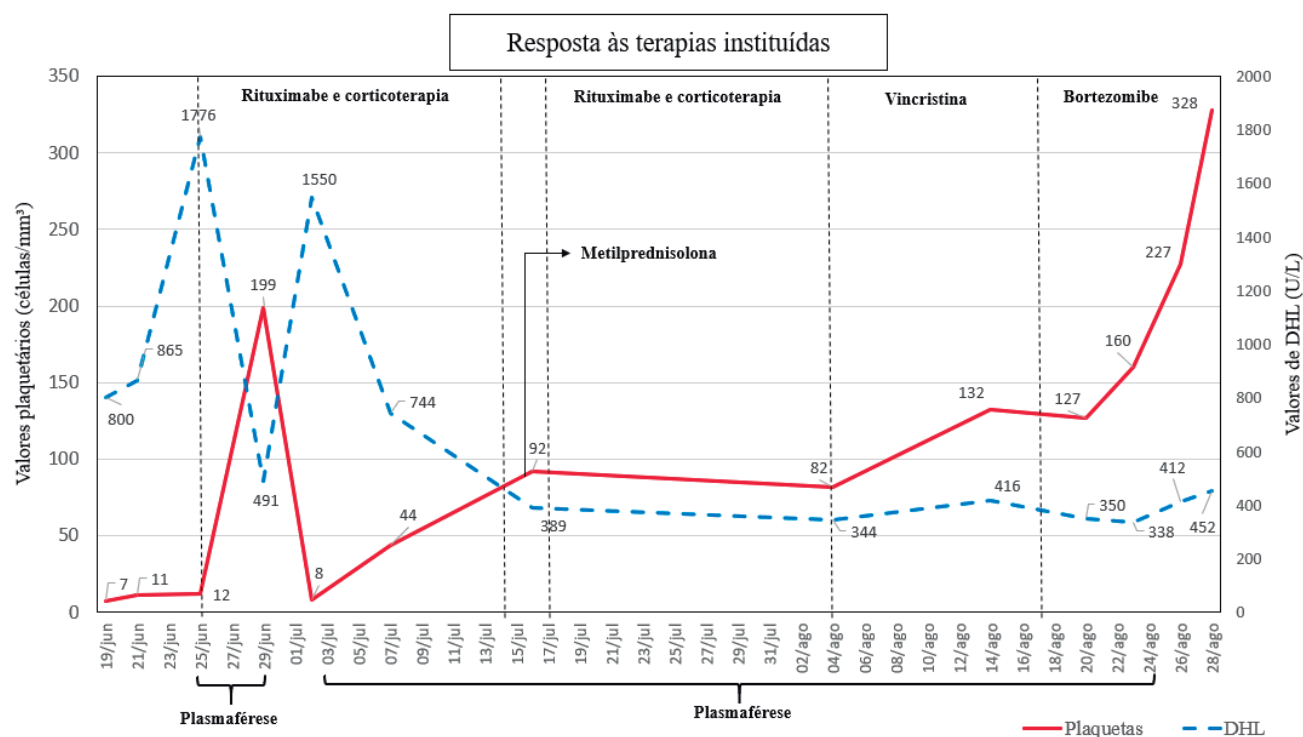
A PTT refratária caracteriza-se pela ausência da resposta completa à terapia inicial com uso de plasmáfereze terapêutica associada a terapia com cor-

ticoide e RTX. Nesse cenário as opções são: caplacizumabe, ciclofosfamida, vincristina, ciclosporina, bortezomibe ou esplenectomia.

Embora o diagnóstico de PTT dependa de um alto índice de suspeita pelo escore de PLASMIC³, um escore clínico validado que classifica a probabilidade de deficiência grave de ADAMTS13 com base na apresentação clínica e nos resultados laboratoriais, sendo considerado de alto risco quando ≥ 6 . O teste de atividade da ADAMTS13 é importante para o diagnóstico, resposta ao tratamento e seguimento⁴. É importante destacar que a PTT é diagnosticada pelos valores reduzidos da atividade da ADAMTS13, porém não permite diferenciar os casos congênitos dos casos adquiridos.

A PTT adquirida é causada pela formação de autoanticorpos anti-ADAMTS13, enquanto a PTT congênita (2% dos casos de PTT), mais comum na infância, é causada pela mutação do gene da ADAMTS13 levando deficiência grave dessa enzima². Visto que em nosso relato de caso se tratava de uma paciente de 16 anos, essa distinção etiológica era importante, sendo realizada a avaliação dos autoanticorpos anti-ADAMTS13 para definir o diagnóstico PTT adquirida.

GRÁFICO 1. Valores plaquetários e de desidrogenase láctica correlatos às terapias instituídas



* DHL: Desidrogenase láctica. Fonte: figura do autor.

Na realidade brasileira, a dosagem de ADAM-TS13 e do seu inibidor é um exame pouco disponível, sobretudo na rede pública, pelo valor elevado e por ser realizado em poucos laboratórios de apoio.

Atualmente, o tratamento inicial da PTT adquirida, é realizado com plasmáfereze terapêutica e corticosteróides (1mg/kg) diminuindo a taxa de mortalidade de 90% para aproximadamente 10–15% e o tratamento deve ser continuado diariamente até que uma resposta seja alcançada. Em pacientes com deterioração clínica apesar das doses padrão de corticosteróides, consideramos a administração de altas doses de metilprednisolona 1 g por dia durante 3 dias⁵.

O RTX, antes utilizado nos casos refratários tem sido cada vez mais utilizado como terapia inicial, pois, cerca de 10 a 42% dos pacientes apresentam uma resposta satisfatória a plasmáfereze associada a corticosteróides e 20 a 50% apresentam recidiva⁵. O RTX quando utilizado na PTT adquirida refratária, resultou em remissão clínica de 87% a 100% dos pacientes quando utilizado isoladamente, com recuperação plaquetária de 11 a 14 dias após a primeira dose⁵ e sobrevida livre de eventos de 92%⁶. Portanto, o RTX deve ser incluído junto a plasmáfereze e o corticoide em terapias iniciais nos pacientes com episódios agudos de PTT adquirida⁴. O RTX geralmente tem sido bem tolerado, sendo mais comum reações infusionais. As raras reações graves relatadas são leucoencefalopatia multifocal progressiva, mielite transversa por herpes zoster, encefalite, paraplegia, reativação da hepatite B e toxicidade cardíaca⁵. A dose de RTX não é totalmente estabelecida, porém estudos recentes utilizando baixas doses, equivalentes a 100mg por semana durante 4 semanas consecutivas tem demonstrado vantagens claras, incluindo menor tempo de infusão e menor custo.

No tratamento inicial da PTT adquirida, o benefício de redução na toxicidade e a durabilidade da resposta ao uso do RTX em baixa dose ainda é menos clara, com a necessidade de mais estudos para demonstrar esse benefício⁷. Em nosso caso por se tratar de uma doença de alta morbimortalidade em uma paciente jovem, com quadro de acidente vascular cerebral isquêmico, portanto, com doença de alto risco embasado pelas recomendações mais recentes do uso de RTX em primeira linha, optamos

por incluí-lo em baixa dose como terapia inicial junto a plasmáfereze terapêutica e ao corticoide.

Os pacientes que não respondem ao tratamento inicial da PTT adquirida com corticosteróides, plasmáfereze e RTX, constituem os casos de PTT adquirida refratária e as terapias alternativas passam a ser opções nesse contexto. As terapias possíveis a serem consideradas são: caplacizumabe, associação de agentes imunossupressores (ciclofosfamida, vincristina, ciclosporina) e esplenectomia⁵. Dado a raridade deste tipo de situação, os estudos clínicos são, em sua maioria, séries de casos e de relatos de caso, geralmente estudos de menor evidência.

O caplacizumab, é um nano anticorpo bivalente humanizado que inibe a interação entre o fator de von Willebrand e as plaquetas, impedindo a agregação plaquetária, o principal fator relacionado à mortalidade e morbidade da PTTa. Primeiro medicamento aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 31 de maio de 2021 como agente de primeira linha na PTT adquirida. Nesse cenário, a droga leva à redução da morbimortalidade pela redução da trombose microvascular no processo da doença subjacente⁴. Porém deve-se levar em consideração que se trata de uma medicação recente e de alto custo, portanto com a escassez de disponibilidade para uso na maioria dos serviços, principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS).

Pela indisponibilidade caplacizumab em nosso serviço, foi optado por manter a plasmáfereze com aumento do volume de troca para 1,5 volemia e intensificar a imunossupressão. Consideramos o uso de agentes citotóxicos disponíveis no serviço de quimioterapia de nossa instituição que apresentassem eficácia relatada em literatura no tratamento da PTT refratária. A esplenectomia não foi considerada neste contexto pela morbidade e mortalidade associada à cirurgia (maior que 8%)⁸.

A vincristina é um quimioterápico alcaloide que atua levando a imunossupressão, com taxas de resposta de 50% a 87% na PTT refratária⁵. Tem como mecanismo de ação a ligação com a tubulina, inibindo a formação de microtúbulos fazendo com que a mitose pare na metáfase, através da interrupção da formação do fuso mitótico, especialmente durante as fases M e S. Além disso, também interfere na síntese de ácidos nucleicos e proteínas, bloqueando a

utilização do ácido glutâmico. É possível que os efeitos na PTT estejam relacionados ao efeito da vincristina de alterar os receptores de glicoproteína de membrana PLT, impedindo sua regulação e ligação de multímeros do fator de von Willebrand (FVW), reduzindo assim a agregação de plaquetas⁹. O perfil de efeitos colaterais incluem parestesias periféricas leves, fraqueza muscular, íleo paralítico, leucopenia e alopecia transitória¹⁰. Essa medicação tem seu uso validado para este cenário de PTT refratária incluindo a resposta inadequada ao rituximabe. Em uma revisão da literatura que envolveu 56 estudos e 105 pacientes, foi obtida remissão estável em 73% dos pacientes que receberam vincristina como terapia secundária ou de resgate (ou seja, >3 dias após o diagnóstico), com eventos adversos em apenas 5,7% dos pacientes⁹. Outro estudo realizado na Turquia, que incluiu 15 pacientes com PTT adquirida recidivante ou refratária, tratados com vincristina como terapia de segunda linha, demonstrou que 87% dos pacientes alcançaram remissões, com uma duração média de remissão de 29,5 meses¹⁰. A vincristina foi bem tolerada sem preocupações de segurança. Esses estudos foram retrospectivos e não controlados, mas forneceram evidências históricas de que a vincristina é uma terapia de resgate eficaz em pacientes com PTT adquirida que não respondem de maneira ideal ao tratamento padrão⁹. Foi optado pelo início de vincristina em 3ª linha, com resposta parcial à terapia com níveis plaquetários inferiores a 150 mil, o que se justificou a intensificação do tratamento.

O bortezomibe um agente citotóxico muito utilizado no mieloma múltiplo, da classe dos inibidores de proteassoma, apresenta benefícios demonstrados em vários estudos de relatos de caso em literatura para pacientes com PTT adquirida recidivante ou refratária. Esse benefício está possivelmente associado à eliminação dos plasmócitos e linfócitos B autorreativos que produzem anticorpos anti-A-DAMTS13⁵. Em uma análise de 258 artigos de uma série de casos realizada em 2022, com 32 pacientes que utilizaram bortezomibe para quadro refratário de PTT, sendo eles 24 pacientes com doença refratária na apresentação inicial, 3 pacientes com doença refratária na apresentação recorrente e 5 pacientes com recidiva laboratorial. Estes pacientes tinham utilizado uma mediana de 3,5 terapias prévias. A

dose de bortezomibe semanal utilizada correspondeu a 1,3 mg/m² (52%) ou 1 mg/m² (48%), sendo a maioria por via subcutânea (68%) versus endovenosa (32%), com 3 a 4 doses utilizadas. Os resultados demonstraram que 23 doentes com PTT refratária apresentaram resposta ao bortezomibe com 22 pacientes (69%) com resposta completa ao ciclo inicial de bortezomibe e um doente apresentando resposta parcial. Dos pacientes com resposta clínica ao bortezomibe e documentação de curso clínico, 87% permaneceram em remissão com seguimento mediano de 12 meses. A mediana do tempo até a recidiva foi de 7 meses. Dois pacientes (6%) apresentaram eventos adversos, incluindo toxicidade pulmonar e neuropatia¹¹. Em outra série com a análise de 6 pacientes que utilizaram bortezomibe após o uso de plasmaférese, metilprednisolona e RTX demonstrou remissão completa em 83% destes. Um dos pacientes morreu de parada cardíaca devido a doença subjacente. Não foram observados eventos adversos relacionados ao tratamento¹². Analisamos também um relato de caso semelhante ao nosso, de uma paciente jovem de 16 anos com quadro de PTT adquirida grave e refratária com deterioração clínica apesar do tratamento padrão, com uso do bortezomibe em segunda linha e resposta completa⁸. Dentre as medicações citadas acima, foi optado pelo bortezomibe com base nas literaturas que demonstraram o benefício em paciente jovem e perfil de segurança nesse contexto. Embora obtivéssemos a ciclofosfamida e a ciclosporina como opções terapêuticas, estas não foram utilizadas por conta dos efeitos adversos relacionados a ciclofosfamida (infertilidade e potencial neoplásico) e a descrição de PTT induzida por droga relacionada a ciclosporina. Ainda que mais estudos em relação à dose de administração e o papel do bortezomibe na PTT adquirida refratária sejam necessários, a nossa paciente apresentou resposta completa à terapia após duas doses de bortezomibe.

CONCLUSÃO

Em pacientes com PTT adquirida refratária o uso de vincristina e de bortezomibe, embora este último *off-label*, demonstram eficácia e perfil de segu-

rança devendo estes serem considerados já que estão disponíveis na maioria dos serviços de saúde de atenção especializada. Também deve ser ponderado o fato de que o bortezomibe é administrado com facilidade por via subcutânea. Um número razoável de relatos de casos, inclusive o nosso, demonstram os benefícios do uso do bortezomibe alcançando resposta completa no tratamento na PTT adquirida refratária. Dado a raridade deste tipo de situação, os estudos clínicos randomizados e controlados são difíceis de serem realizados, desta forma, os relatos e as séries de casos constituem os estudos utilizados como fonte científica para auxiliar no manejo desses casos desafiadores.

REFERÊNCIAS

1. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood*. 2005;106(6):1932–7. doi:10.1182/blood-2005-03-0848
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836–46. doi:10.1182/blood-2016-10-709857
3. Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, Kaufman RM, Stowell C, et al. Using a PLASMIC scoring-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost-minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol*. 2019;186(3):490–8. doi:10.1111/bjh.15932
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486–95. doi:10.1111/jth.15006
5. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015;125(25):3860–7. doi:10.1182/blood-2014-11-551580
6. Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res*. 2017;45(3):1253–60. doi:10.1177/0300060517695646
7. Zwicker JL, Muia J, Dolatshahi L, Westfield LA, Nieters P, Rodrigues A, et al. Adjuvant low-dose rituximab and plasma exchange for acquired TTP. *Blood*. 2019;134(13):1106–9. doi:10.1182/blood.2019000795
8. van Balen T, Schreuder MF, de Jong H, van de Kar NC. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura in a 16-year-old girl: successful treatment with bortezomib. *Eur J Haematol*. 2014;92(1):80–2. doi:10.1111/ejh.12206
9. Ziman A, Mitri M, Klapper E, Pepkowitz SH, Goldfinger D. Combination vincristine and plasma exchange as initial therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: one institution's experience and review of the literature. *Transfusion*. 2005;45:41–9. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.03146.x
10. Öngören S, Salihoğlu A, Apaydın T, Sadri S, Eşkazan AE, Ar MC, et al. Vincristine as an adjunct to therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-institution experience. *Balkan Med J*. 2018;35:417–21. doi:10.4274/balkan-medj.2017.1215
11. Lee NCJ, Yates S, Rambally S, Sarode R, Ibrahim IF, Shen YM, et al. Bortezomib in relapsed/refractory autoimmune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center case series and systematic review. *Blood*. 2022;140(1):2693–4. doi:10.1182/blood-2022-165329
12. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2016;173:779–85. doi:10.1111/bjh.13993

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo sob o parecer 7.115.393 e CAEE 82161924.1.0000.5071.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Clínica Médica, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.