

Alterações neurológicas em pacientes com Púrpura Trombocitopénica Trombótica e deficiência de ADAMTS13: Um relato de caso

Neurological changes in patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and ADAMTS13 deficiency: A case report

Cambios neurológicos en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Trombótica y deficiencia de ADAMTS13: Un informe de caso

Recebido: 22/08/2024 | Revisado: 30/08/2024 | Aceitado: 31/08/2024 | Publicado: 01/09/2024

Phamela de Freitas Geraldo Antunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-1561>

Universidade Unigranrio, Brasil

E-mail: phamellafreitas@hotmail.com

Daniel Antunes Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3999-1342>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: danielantunespi@gmail.com

Fernanda Alvarez de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4958-2619>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: juliapiza2@gmail.com

Shara Aline Bueno Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2272>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: sarabuenodantas@gmail.com

Bárbara Fernandes Costa de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3470-2046>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: babifernands@hotmail.com

Andreza de Lima Moura

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6455-609X>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: andrezabritoa@gmail.com

Lígia Costa de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1139-5318>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: ligiacdmoraes@gmail.com

Amanda Mescal Sias Lins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6642-8854>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: amandasias@gmail.com

Priscila Marino Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5270-573X>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: Primarino@hotmail.com

Pablo Rafael Chaves Dias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0965-0794>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: pablorafaeldias31@icloud.com

Guilherme Anderson de Freitas Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7870-4843>

Universidade Iguacu, Brasil

E-mail: gutoes@hotmail.com

Resumo

O objetivo deste artigo é relatar um caso de Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) com manifestações neurológicas significativas, destacando a importância do diagnóstico precoce e do manejo terapêutico adequado para melhorar o prognóstico dos pacientes. Paciente adulto, previamente hígido, que apresentou sintomas de PTT em outubro de 2022, 49 anos, foi admitido com cefaleia intensa, desorientação e equimoses, associado a plaquetopenia, anemia

hemolítica microangiopática e comprometimento renal e cardíaco. O diagnóstico de PTT foi baseado em trombocitopenia grave, anemia hemolítica, presença de esquizócitos, elevações de LDH e bilirrubina, e níveis reduzidos de ADAMTS13. A terapia incluiu corticoides, caplacizumabe e plasmaférese, com resposta clínica parcial. No entanto, o paciente desenvolveu novas manifestações neurológicas, incluindo dislalia e isquemia cerebral, evidenciadas por tomografia computadorizada. A análise do caso sugere que a deficiência severa de ADAMTS13 foi o principal fator relacionado à gravidade das complicações neurológicas, mesmo havendo dissociação entre local da isquemia e clínica apresentada. Este estudo de caso contribui para a literatura ao detalhar um episódio raro e grave de PTT com complicações neurológicas, ressaltando a necessidade de intervenções rápidas e precisas para evitar a progressão da doença. Apesar das limitações inerentes ao estudo de caso único, os achados reforçam a importância do tratamento imediato, incluindo plasmaférese e imunossupressão, para reduzir a mortalidade e melhorar a recuperação dos pacientes com PTT.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopênica Trombótica; Neurologia; Plasmaferese; Hematologia.

Abstract

The objective of this article is to report a case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) with significant neurological manifestations, highlighting the importance of early diagnosis and appropriate therapeutic management to improve patients' prognosis. Previously healthy adult patient, who presented symptoms of TTP in October 2022, 49 years old, was admitted with severe headache, disorientation and ecchymosis, associated with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and renal and cardiac impairment. The diagnosis of TTP was based on severe thrombocytopenia, hemolytic anemia, presence of schistocytes, elevated LDH and bilirubin, and reduced levels of ADAMTS13. Therapy included corticosteroids, caplacizumab and plasmapheresis, with partial clinical response. However, the patient developed new neurological manifestations, including dyslalia and cerebral ischemia, evidenced by computed tomography. The case analysis suggests that severe ADAMTS13 deficiency was the main factor related to the severity of neurological complications, even though there was a dissociation between the site of ischemia and the clinical presentation. This case study contributes to the literature by detailing a rare and serious episode of TTP with neurological complications, highlighting the need for rapid and precise interventions to prevent disease progression. Despite the limitations inherent to the single-case study, the findings reinforce the importance of immediate treatment, including plasmapheresis and immunosuppression, to reduce mortality and improve the recovery of patients with TTP.

Keywords: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; Neurology; Plasmapheresis; Hematology.

Resumen

El objetivo de este artículo es reportar un caso de Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) con manifestaciones neurológicas significativas, resaltando la importancia del diagnóstico precoz y el manejo terapéutico adecuado para mejorar el pronóstico de los pacientes. Paciente adulto previamente sano, que presentó síntomas de PTT en octubre de 2022, de 49 años, ingresó con dolor de cabeza intenso, desorientación y equimosis, asociado a trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal y cardíaca. El diagnóstico de PTT se basó en trombocitopenia grave, anemia hemolítica, presencia de esquistocitos, LDH y bilirrubina elevadas y niveles reducidos de ADAMTS13. El tratamiento incluyó corticoides, caplacizumab y plasmaféresis, con respuesta clínica parcial. Sin embargo, el paciente desarrolló nuevas manifestaciones neurológicas, incluyendo dislalia e isquemia cerebral, evidenciadas por tomografía computarizada. El análisis de casos sugiere que la deficiencia grave de ADAMTS13 fue el principal factor relacionado con la gravedad de las complicaciones neurológicas, aunque hubo una disociación entre el sitio de isquemia y la presentación clínica. Este estudio de caso contribuye a la literatura al detallar un episodio raro y grave de PTT con complicaciones neurológicas, destacando la necesidad de intervenciones rápidas y precisas para prevenir la progresión de la enfermedad. A pesar de las limitaciones inherentes al estudio de caso único, los hallazgos refuerzan la importancia del tratamiento inmediato, incluida la plasmaféresis y la inmunosupresión, para reducir la mortalidad y mejorar la recuperación de los pacientes con PTT.

Palabras clave: Púrpura Trombocitopénica Trombótica; Neurología; Plasmaféresis; Hematología.

1. Introdução

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) é uma doença hematológica rara e grave, caracterizada pela presença de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, disfunção renal, comprometimento neurológico e febre. A incidência anual de PTT é estimada em aproximadamente 4 a 5 casos por milhão de habitantes, sendo mais comum em mulheres jovens, embora possa ocorrer em qualquer faixa etária e sexo. A PTT pode ser dividida em duas formas principais: adquirida, frequentemente associada à presença de autoanticorpos inibidores da enzima ADAMTS13, e hereditária, decorrente de mutações genéticas que afetam a função dessa enzima (Borogovac et al., 2022; Zheng et al., 2020).

A PTT é definida por uma deficiência grave em ADAMTS13. É um transtorno desafiador e potencialmente fatal para hematologistas porque: os critérios diagnósticos não são precisos e a sobrevivência é de apenas 10% sem tratamento plasmático. A decisão crítica é determinar se a probabilidade de diagnóstico de PTT é suficiente para justificar os riscos do tratamento com plasmaférese (Scully et al., 2023; Zheng et al., 2020).

A fisiopatologia da PTT é complexa e envolve a formação de microtrombos disseminados nos pequenos vasos sanguíneos devido à deficiência severa da atividade da enzima ADAMTS13. Esta enzima é responsável pela clivagem do fator de von Willebrand, um grande multímero que, em sua forma não clivada, pode induzir a agregação plaquetária excessiva, resultando na formação de trombos. Na ausência de atividade suficiente da ADAMTS13, os multímeros do fator de von Willebrand se acumulam, levando à formação de trombos em microvasos, o que pode causar isquemia em vários órgãos, incluindo o cérebro, os rins e o coração (Lakra et al., 2023; Long et al., 2021; Scully et al., 2023). Uma deficiência desta enzima leva à hemólise e fragmentação dos glóbulos vermelhos, trombos ricos em plaquetas na microvasculatura e danos aos órgãos-alvo, principalmente nos rins, coração e cérebro. A PTT tem uma taxa de mortalidade significativa se não for tratada devido a insuficiência cardíaca e neurológica abrupta. Anemias microangiopáticas trombóticas (MAT), como coagulação intravascular disseminada e síndrome hemolítica urêmica (SHU), que podem apresentar sintomas comparáveis à PTT, podem ter um déficit modesto de ADAMTS13. A PTT, por outro lado, está associada a um déficit grave, com níveis de atividade desta enzima normalmente inferiores a 10 UI/dL. A PTT adquirida imunomediada com autoanticorpos contra a enzima é responsável pela maioria dos casos de PTT. A redução da atividade de enzimas abaixo de 10% é altamente específica para o diagnóstico de PTT, sendo um marcador importante para a identificação e o manejo da doença (Pinheiro Maux Lessa et al., 2024; Scully et al., 2023).

As manifestações clínicas da PTT são amplas e variam desde sintomas inespecíficos, como fadiga e febre, até sinais mais específicos, como petéquias, equimoses, anemia hemolítica e disfunção orgânica. A trombocitopenia, presente em todos os casos, é frequentemente acompanhada por anemia hemolítica microangiopática, evidenciada por esquizócitos no esfregaço de sangue periférico e elevações nos níveis de LDH e bilirrubina indireta. Os pacientes podem apresentar insuficiência renal aguda, caracterizada por elevações da creatinina e ureia, e envolvimento cardíaco, indicado por níveis elevados de troponina e alterações eletrocardiográficas. A pentade clássica (febre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, anomalias renais e sintomas neurológicos) representa a doença na sua forma mais grave. Os sintomas neurológicos são mais comumente dor de cabeça e confusão, mas em casos raros pode se manifestar como convulsões e déficits focais (Filatov et al., 2020; Scully et al., 2023; Williams & Marques, 2016).

As alterações neurológicas são uma complicação comum e grave da PTT, ocorrendo em até 50% dos casos. Os sintomas variam desde cefaleia e confusão mental até convulsões, déficits focais e coma. Estudos sugerem que a isquemia cerebral resultante da oclusão dos pequenos vasos é o principal mecanismo fisiopatológico das complicações neurológicas na PTT. A TC de crânio pode revelar áreas isquêmicas, como foi observado no caso aqui relatado, onde uma área isquêmica na ponte cerebral foi identificada (Altaf et al., 2024; Zhang & He, 2023).

A deficiência de ADAMTS13 está diretamente relacionada à gravidade das complicações neurológicas na PTT. Pacientes com níveis extremamente baixos de ADAMTS13 (<10%) têm maior risco de desenvolver complicações neurológicas severas, incluindo eventos isquêmicos no sistema nervoso central. A reposição plasmática e o uso de imunossupressores são fundamentais para restaurar a atividade desta enzima e prevenir novas complicações.

O tratamento mais bem-sucedido para PTT, independentemente da origem, é a troca de plasma, que envolve sobrenadante de crioprecipitado ou infusão de plasma fresco congelado (FFP) juntamente com plasmaférese para remover grandes multímeros Fator von Willebrand (gmFvW) da circulação. Em questão de horas, o quadro clínico do paciente melhora significativamente com esse tratamento.

Nos casos em que a plasmaférese não é viável, o paciente precisa iniciar medicação com corticosteroides, que diminui o nível de anticorpos antiplaquetários produzidos. Para PTT idiopática, a plasmaférese empírica é recomendada como curso inicial de tratamento. Isto reduz a mortalidade aguda de mais de 90% para menos de 20% (Zheng et al., 2020).

O presente estudo de caso visa relatar um episódio de PTT de alto risco com manifestações neurológicas dissociadas com a neuroimagem, detalhando a evolução clínica, os desafios terapêuticos enfrentados e as estratégias utilizadas para o manejo da condição. A escolha deste caso se justifica pela raridade da PTT e pela complexidade das manifestações neurológicas associadas, que incluem cefaleia, desorientação, dislalia e isquemia cerebral. Além disso, o caso ressalta a importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado das complicações neurológicas na PTT, que são cruciais para melhorar o prognóstico dos pacientes.

2. Metodologia

Este estudo é baseado em um relato de caso clínico, que consiste em uma descrição detalhada de um único caso, destacando aspectos raros ou interessantes relacionados à condição, diagnóstico, tratamento ou acompanhamento do paciente (Pereira et al., 2018; Medronho et al. 2008). A escolha do mesmo foi motivada pelo fato da doença ser rara e as manifestações do caso serem mais raras ainda, e os dados foram coletados a partir do prontuário médico da paciente (Merchán-Hamann & Tauil, 2021). O relato de caso seguiu em consonância com os termos da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2012) para tanto o projeto foi submetido à Plataforma Brasil para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), após a aprovação na Plataforma Brasil, o artigo foi submetido para publicação nesta Revista.

Antes da coleta de dados, desenvolvimento do projeto e da elaboração do relato, foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo que a paciente estava ciente do objetivo do relato de caso, da confidencialidade das informações pessoais e médicas, do direito de recusar a participação ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem prejuízo ao tratamento, e do uso exclusivo das informações para fins acadêmicos e científicos. Este trabalho foi realizado em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque, que orienta a pesquisa médica envolvendo seres humanos, além de seguir as diretrizes do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para pesquisas com seres humanos (Estrela, 2018).

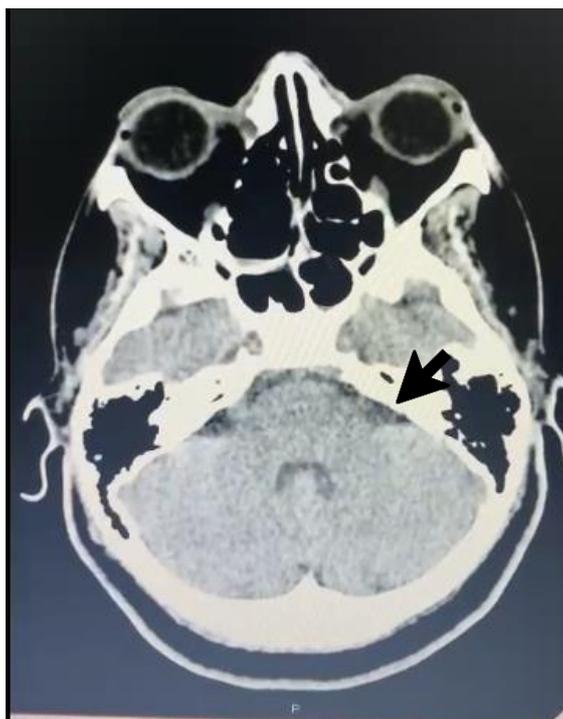
3. Relato de Caso

O paciente, adulto, previamente hígido, 49 anos, apresentou cefaleia intensa e desorientação a partir de 17 de outubro de 2022, associadas ao surgimento de equimoses nos membros superiores. Durante a internação inicial em hospitais locais, foi identificada plaquetopenia (50.000 mm^3) e anemia significativa (hematócrito de 18,5%, hemoglobina de 6,1 g/dL), exigindo múltiplas transfusões de hemácias. Diante da suspeita clínica de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), levantada pelo hematologista particular, o paciente foi transferido para o Centro de Referência em 5 de novembro de 2022.

Na admissão, o paciente apresentava bicitopenia (hematócrito de 19,7%, hemoglobina de 6,4 g/dL, e plaquetas de $18.000/\text{mm}^3$), níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH = 1312 U/L) e bilirrubina (BT = 2,61 mg/dL, predominando a bilirrubina indireta), além de aumento das escórias nitrogenadas (ureia = 115 mg/dL, creatinina = 2,4 mg/dL). O teste de antiglobulina direta (TAD) foi negativo, e os níveis de troponina alcançaram 1000 ng/L, sugerindo envolvimento cardíaco. Dada a alta suspeita diagnóstica de PTT de alto risco, com comprometimento neurológico e cardíaco, foi iniciada terapia com corticoide em 4 de novembro e caplacizumabe em 6 de novembro, levando a uma melhora parcial, evidenciada pela elevação das contagens plaquetárias e redução dos níveis de LDH.

Apesar da terapia em curso, incluindo transfusões regulares de plasma e hemácias, o paciente desenvolveu nova exacerbação da PTT em 14 de novembro, quando apresentou agravamento da plaquetopenia (contagem de plaquetas de $54.000/\text{mm}^3$). Em resposta, foi iniciada plasmaférese em 15 de novembro, embora sem melhora clínica significativa imediata. O quadro neurológico do paciente evoluiu, com o surgimento de dislalia e desvio da comissura labial, sendo identificada uma discreta área isquêmica na ponte cerebral esquerda por tomografia computadorizada (TC), sendo área não compatível com a clínica (Figura 1).

Figura 1 - Discreta lesão isquêmica em região de ponte esquerda.



Fonte: Imagem do prontuário.

Na imagem é possível visualizar lacuna de provável origem vascular na ponte a esquerda. Lesão isquêmica em ponte não corresponde ao quadro clínico.

O tratamento foi ajustado, incluindo o uso de rituximabe em 8 e 15 de novembro, e antibioticoterapia para pneumonia adquirida durante a internação, com escalonamento de oxacilina para meropenem devido à presença de *Staphylococcus aureus* sensível à metilina (MSSA) no hemocultivo. O paciente permaneceu hemodinamicamente estável e eupneico com cateter nasal de O₂ a 3 L/min, até posterior alta com melhora inclusive do quadro neurológico.

4. Discussão

O caso aqui descrito é consistente com as manifestações clínicas e laboratoriais da PTT descritas na literatura. A combinação de trombocitopenia, anemia hemolítica, elevações de LDH e bilirrubina, e a presença de esquizócitos no esfregaço sanguíneo são características diagnósticas clássicas da PTT. As complicações neurológicas observadas, como cefaleia, desorientação e isquemia cerebral, também estão alinhadas com o que é reportado em outros estudos sobre PTT. A resposta parcial ao tratamento com caplacizumabe, corticoides e rituximabe, seguida pela necessidade de plasmaférese, reflete a natureza complexa e resistente ao tratamento de casos de PTT com envolvimento neurológico severo.

É crucial diferenciar a PTT da síndrome hemolítico-urêmica (SHU) porque esta última condição está tipicamente associada a uremia elevada e anúria, em vez de dano renal significativo. Ambas são microangiopatia trombótica e no estudo multicêntrico MATRISK, na fase aguda da PTT ou SHU, lesões isquêmicas sintomáticas e assintomáticas foram detectadas em um terço dos casos (n=73) apenas em ressonância nuclear magnética (RNM) independente das patologias (Neuman et al., 2023). Todavia, embora suas apresentações clínicas frequentemente se sobreponham, estas têm fisiopatologias distintas (Kremer Hovinga et al., 2018; Wada et al., 2014).

Anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia são outras características da SHU; no entanto, a doença renal predomina e evolui para insuficiência renal grave. Ao contrário do PTT, o SHU afeta ambos os sexos e envolve frequentemente jovens com menos de três anos (Arcudi et al., 2019; Scully et al., 2023).

Para fins de seleção do curso de tratamento mais adequado, o PTT deve ser diferenciado do SHU, além de outros distúrbios clínicos, como síndrome de Evans, anemia hemolítica autoimune, sepse, HIV, coagulação intravascular disseminada, endocardite e vasculite por colagenose. Aproximadamente 50% dos pacientes com PTT afirmam que um vírus estava presente antes do início dos sintomas da doença (Altaf et al., 2024; Anstadt et al., 2002).

Em pacientes com PTT, o início imediato da plasmaférese reduz a taxa de mortalidade de 90% para cerca de 20%, potencialmente salvando vidas. Após algumas sessões, a contagem de plaquetas do nosso paciente aumentou consideravelmente, indicando que eles reagiram de forma eficaz à plasmaférese. Além da plasmaférese e da pulsoterapia, outras terapias têm sido utilizadas para tratar a PTT, como o caplacizumabe, que suprime o FVW por 48 horas e reduz a taxa geral de recidiva, e o rituximabe, que promove a remissão por mais de 19 meses. Tanto o caplacizumabe quanto o rituximabe faziam parte de nossa estratégia gerencial (Long et al., 2021; Zheng et al., 2020).

À medida que a doença progride, surgem evidências de lesão de órgãos. As manifestações neurológicas variam desde dor de cabeça até alterações graves do estado mental e são frequentemente transitórias. Um estudo descobriu que 41% dos pacientes tiveram um achado neurológico importante (definido como coma, acidente vascular cerebral, convulsão ou anormalidade focal transitória) e 26% tiveram achados menores (definidos como dor de cabeça ou confusão). O achado principal mais comum nesse estudo foram anormalidades neurológicas focais. No entanto, 33% não apresentaram achados neurológicos. Febre e calafrios estiveram presentes em apenas 10% dos casos. Os sintomas gastrointestinais são comuns em pacientes com PTT adquirida, com um estudo relatando que foram o achado mais comum, ocorrendo em 69% dos casos. Esses sintomas podem incluir dor abdominal, náusea, vômito ou diarreia. A dor abdominal pode mimetizar a da pancreatite aguda devido à isquemia focal ou apresentar-se como isquemia mesentérica (Page et al., 2017).

As alterações neurológicas na PTT, como observado neste caso, provavelmente resultam da oclusão microvascular no sistema nervoso central devido à formação de microtrombos. A isquemia focal na ponte cerebral, evidenciada na TC, não é condizente com os sintomas neurológicos apresentados pelo paciente, como dislalia e desvio da comissura labial. Além disso, a persistente ativação do sistema imunológico e a inflamação sistêmica podem contribuir para a disfunção neurológica. A deficiência severa de ADAMTS13, como observado no paciente, agrava o risco de complicações neurológicas, uma vez que impede a clivagem adequada dos multímeros do fator de von Willebrand, promovendo a formação de trombos (Azevedo et al., 2022; Tonaco et al., 2010).

5. Conclusão

O estudo de caso destaca a apresentação clínica e laboratorial de um paciente com PTT de alto risco, com manifestações neurológicas significativas. O manejo incluiu o uso de caplacizumabe, rituximabe, corticoides, transfusões de plasma e hemácias, além de plasmaférese, com resposta parcial ao tratamento. As complicações neurológicas foram atribuídas à isquemia cerebral,

decorrente da formação de microtrombos, associada à deficiência severa de ADAMTS13. O reconhecimento precoce das complicações neurológicas na PTT é crucial para o manejo eficaz da doença. A rápida intervenção terapêutica, incluindo reposição plasmática e imunossupressão, é fundamental para prevenir a progressão das lesões isquêmicas e melhorar o prognóstico dos pacientes. Este caso sublinha a importância da monitorização contínua e do ajuste terapêutico baseado na resposta clínica e laboratorial.

Diante disso, observa-se a necessidade de outras pesquisas e delineamentos de estudo mais robustos para melhores níveis de evidência e inferências e análises que possam corroborar ainda mais com a temática.

Referências

- Altaf, F., Shrivastava, S., Allena, R., Kumar, J., & Khaja, M. (2024). Uncommon Manifestation: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Presenting Solely as Petechial Rash. *Cureus*, *16*(4). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.57994>
- Anstadt, M. P., Carwile, J. M., Guill, C. K., Conklin, L. D., Soltero, E. R., Lucci, A., & Kroll, M. H. (2002). Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with decreased VWF cleaving activity. *The American journal of the medical sciences*, *323*(5), 281–284. <https://doi.org/10.1097/00000441-200205000-00011>
- Arcudi, S., Ferrari, B., Pontiggia, S., Tufano, A., Artoni, A., Mancini, L., & Peyvandi, F. (2019). Prevention of relapse in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura undergoing elective surgery: a case series. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *17*(3), 492–498. <https://doi.org/10.1111/JTH.14381>
- Azevedo, R., Bazurto, G., Krum, L., Munhoz, L., Gomes, C., Vanelli, T., Filik, H., Lamaison, D., Brun, C., & Fogliatto, L. (2022). Púrpura trombocitopênica trombótica - Um relato de caso. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, *44*, S292–S293. <https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2022.09.496>
- Borogovac, A., Tarasco, E., Kremer Hovinga, J. A., Friedman, K. D., Asch, A. S., Vesely, S. K., Prodan, C. I., Terrell, D. R., & George, J. N. (2022). Prevalence of neuropsychiatric symptoms and stroke in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, *140*(7), 785–789. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2022016044>
- Filatov, A., Kassar, E., & Cole, O. (2020). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Masquerading as Acute Ischemic Stroke. *Cureus*, *12*(4). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.7661>
- Kremer Hovinga, J. A., Heeb, S. R., Skowronska, M., & Schaller, M. (2018). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *16*(4), 618–629. <https://doi.org/10.1111/JTH.13956>
- Lakra, R., Lopez, J., & Graham, C. (2023). Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Without Evidence of Microangiopathic Hemolytic Anemia: A Case Report. *Cureus*, *15*(3). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.35927>
- Long, B., Bridwell, R. E., Manchanda, S., & Gottlieb, M. (2021). Evaluation and Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine*, *61*(6), 674–682. <https://doi.org/10.1016/J.JEMERMED.2021.07.045>
- Merchán-Hamann, E., & Tauil, P. L. (2021). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, *30*(1), e2018126. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000100026>
- Medronho, R., & Bloch, K. V. (2008). *Epidemiologia* (2nd ed.). Atheneu.
- Neuman, L., Joseph, A., Bouzid, R., Lescroart, M., Mariotte, E., Ederhy, S., Tuffet, S., Baudel, J. L., Benhamou, Y., Galicier, L., Grangé, S., Provôt, F., Neel, A., Pène, F., Delmas, Y., Presne, C., Poullin, P., Wynckel, A., Perez, P., ... Patricia, Z. (2023). Predictors of acute ischemic cerebral lesions in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Journal of neurology*, *270*(10), 5023–5033. <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11830-Y>
- Page, E. E., Kremer Hovinga, J. A., Terrell, D. R., Vesely, S. K., & George, J. N. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood advances*, *1*(10), 590–600. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2017005124>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*.
- Pinheiro Maux Lessa, M., Soares Ferreira Junior, A., Graton, M., Simon, E., Ledbetter, L., & Onwuemene, O. A. (2024). Managing surgical relapse risk in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, *8*(5). <https://doi.org/10.1016/J.RPTH.2024.102478>
- Scully, M., Rayment, R., Clark, A., Westwood, J. P., Cranfield, T., Gooding, R., Bagot, C. N., Taylor, A., Sankar, V., Gale, D., Dutt, T., McIntyre, J., & Lester, W. (2023). A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology*, *203*(4), 546–563. <https://doi.org/10.1111/BJH.19026>
- Tonaco, L. C., Rios, D. R. A., Vieira, L. M., Carvalho, M. G., & Dusse, L. M. S. (2010). Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *32*(2), 155–161. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000043>
- Wada, H., Matsumoto, T., & Yamashita, Y. (2014). Natural history of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, *40*(8), 866–873. <https://doi.org/10.1055/S-0034-1395154>

Williams, L. A., & Marques, M. B. (2016). Pathology Consultation on the Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies (TMAs). *American journal of clinical pathology*, 145(2), 158–165. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQV086>

Zhang, Z., & He, M. (2023). Thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as stroke mimics with normal diffusion-weighted MRI. *BMC neurology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12883-023-03489-9>

Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R. A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., & Peyvandi, F. (2020). ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(10), 2496–2502. <https://doi.org/10.1111/JTH.15010>