

TRANSTORNOS HEMORRÁGICOS

O sangramento excessivo pode resultar de (1) aumento da fragilidade dos vasos, (2) deficiência ou disfunção plaquetária e (3) desregulação da coagulação, isolada ou em combinação. Os exames empregados para avaliar os diferentes aspectos da hemostasia são os seguintes:

- Tempo de protrombina (TP). Esse exame avalia as vias de coagulação extrínseca e comum. A coagulação do plasma após a adição de uma fonte exógena de tromboplastina tissular (p. ex., extrato cerebral) e íons Ca^{2+} é medida em segundos. Um TP prolongado pode resultar de deficiência ou disfunção de fator V, fator VII, fator X, protrombina ou fibrinogênio.

- Tempo de tromboplastina parcial (TTP). Esse exame avalia as vias de coagulação intrínseca e comum. A coagulação do plasma após a adição de caulim, cefalina e íons Ca^{2+} é medida em segundos. Caulim ativa o fator XII dependente de contato, enquanto a cefalina substitui os fosfolípidios plaquetários. O prolongamento do TTP pode ser decorrente de deficiência ou disfunção dos fatores V, VIII, IX, X, XI ou XII, protrombina ou fibrinogênio ou ainda de anticorpos interferentes contra fosfolípidios

- Contagens de plaquetas. São obtidas em sangue anticoagulado usando-se um contador de partículas eletrônico. A faixa de referência corresponde a 150×10^3 a 300×10^3 plaquetas/ μL . Contagens anormais obtêm melhor confirmação através da inspeção visual de um esfregaço de sangue periférico, uma vez que a aglomeração de plaquetas pode causar “trombocitopenia” falsa durante a contagem automatizada, enquanto contagens elevadas podem indicar um distúrbio mieloproliferativo, como, por exemplo, trombocitemia essencial.

- Testes de função plaquetária. No momento, nenhum teste isolado fornece uma avaliação adequada das complexas funções das plaquetas. Outros testes especializados que podem ser úteis em contextos clínicos particulares incluem os testes de agregação plaquetária, que medem a capacidade de agregação das plaquetas em resposta a agonistas como a trombina; e testes quantitativos e qualitativos do fator de von Willebrand, que desempenha papel relevante na aderência plaquetária à matriz extracelular.

Um teste mais antigo, o tempo de sangramento, apresenta algum valor, mas é demorado e difícil de ser padronizado e, por isso, realizado com pouca frequência. Ensaio mais recentes com base em instrumentos que fornecem medidas quantitativas da função plaquetária são promissores, mas permanecem imperfeitos para prever o risco de sangramento, presumivelmente devido às dificuldades na simulação da coagulação in vivo no laboratório.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS CAUSADOS POR ANORMALIDADES DAS PAREDES DOS VASOS

Os distúrbios dessa categoria, são relativamente comuns, mas, em geral, não causam problemas hemorrágicos sérios. Na maioria das vezes, apresentam-se com

pequenas hemorragias (petéquias e púrpura) na pele ou nas membranas mucosas, em especial nas gengivas. Entretanto, eventualmente hemorragias mais significativas podem ocorrer nas articulações, nos músculos e nas localizações subperiosteais, ou assumir a forma de menorragia, epistaxes, sangramento gastrointestinal ou hematúria. A contagem de plaquetas, o tempo de sangramento e os testes de coagulação (TP, TTP) geralmente produzem resultados normais, apontando, por exclusão, o problema subjacente.

As diversas condições clínicas em que as anormalidades das paredes dos vasos podem causar sangramento incluem:

- Infecções frequentemente induzem hemorragias na forma de petéquias e púrpura, em especial meningococemia, outras formas de septicemia, endocardite infecciosa e várias das rickesioses. Os mecanismos envolvidos incluem lesão microbiana da microvasculatura (vasculite) e coagulação intravascular disseminada (CID).

- Reações a medicamentos algumas vezes induzem petéquias cutâneas e púrpura sem causar trombocitopenia. Em muitos casos, a lesão vascular é mediada pela deposição de complexos imunes induzidos pelo medicamento nas paredes dos vasos, o que provoca vasculite (leucocitoclástica) por hipersensibilidade.

- Escorbuto e síndrome de Ehlers-Danlos estão associados a sangramento microvascular, resultante de defeitos no colágeno que enfraquecem as paredes dos vasos.

- A púrpura de Henoch-Schönlein é uma doença imune sistêmica de causa desconhecida, caracterizada por erupção cutânea purpúrica, dor abdominal em cólica, poliartralgia e glomerulonefrite aguda. Todas essas alterações resultam da deposição de complexos imunes circulantes no interior dos vasos em todo o corpo e nas regiões mesangiais glomerulares.

- A telangiectasia hemorrágica hereditária (também conhecida como síndrome de Osler-Weber-Rendu) é um distúrbio autossômico dominante que pode ser causado por mutação em pelo menos cinco genes diferentes, cuja maioria modula a sinalização de TGF- β . Caracteriza-se por vasos sanguíneos tortuosos dilatados com paredes finas que sangram facilmente. A hemorragia pode ocorrer em qualquer local, porém é mais comum sob as membranas mucosas do nariz (epistaxe), língua, boca e olhos, e em todo o trato gastrointestinal.

- A amiloidose perivascular pode enfraquecer as paredes dos vasos sanguíneos e causar sangramento. Essa complicação é mais comum na amiloidose por amiloide de cadeia leve (AL) e frequentemente se manifesta como petéquias mucocutâneas. Entre essas condições, sangramentos sérios estão associados mais frequentemente à telangiectasia hemorrágica hereditária.

Em cada uma dessas condições, a hemorragia é inespecífica, e o diagnóstico dessas entidades se baseia no reconhecimento de outros achados mais específicos associados.

SANGRAMENTO RELACIONADO COM A REDUÇÃO DO NÚMERO DE PLAQUETAS: TROMBOCITOPENIA

A redução do número de plaquetas (trombocitopenia) constitui uma causa importante de sangramento generalizado. Uma contagem abaixo de 100.000 plaquetas/ μ L geralmente é considerada trombocitopenia. Contagens de plaquetas na faixa de 20.000 a 50.000 plaquetas/ μ L podem agravar um sangramento pós-traumático, enquanto contagens inferiores a 20.000 plaquetas/ μ L podem estar associadas a sangramento espontâneo (não traumático). O sangramento resultante de trombocitopenia está associado a TP e TTP normais.

Plaquetas são críticas para a hemostasia, já que formam tampões temporários que detêm o sangramento e promovem reações essenciais na cascata de coagulação. Na maioria das vezes, o sangramento espontâneo associado à trombocitopenia envolve pequenos vasos. Os locais comuns dessas hemorragias são a pele e as membranas mucosas dos tratos gastrointestinal e genitourinário. No entanto, o mais temido é o sangramento intracraniano, que representa uma ameaça a qualquer paciente com uma contagem de plaquetas acentuadamente reduzida.

As diversas causas de trombocitopenia podem ser classificadas em quatro categorias principais:

- Diminuição da produção de plaquetas.
- Diminuição da sobrevivência das plaquetas
- Sequestro.
- Diluição.

Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) Crônica

A PTI crônica é causada pela destruição de plaquetas mediada por autoanticorpos. Pode ocorrer no contexto de uma variedade de condições e exposições predisponentes (secundária) ou na ausência de qualquer fator de risco conhecido (primária ou idiopática).

Os autoanticorpos, mais frequentemente dirigidos contra as glicoproteínas da membrana plaquetária IIb-IIIa ou Ib-IX, podem estar presentes no plasma e ligados à superfície das plaquetas em aproximadamente 80% dos pacientes. Na maioria dos casos, os anticorpos antiplaquetários são da classe IgG. Tal como ocorre nas anemias hemolíticas autoimunes, os anticorpos antiplaquetários atuam como opsoninas que são reconhecidas pelos receptores Fc da IgG expressos em fagócitos, levando ao aumento da destruição plaquetária. Em geral, a trombocitopenia melhora acentuadamente com a esplenectomia, indicando que o baço é o principal local de remoção das plaquetas opsonizadas.

Manifestação clínica:

A PTI crônica é mais comum em mulheres adultas, com menos de 40 anos. A proporção de mulheres para homens corresponde a 3:1. Frequentemente tem início insidioso, caracterizando-se por sangramento na pele e nas superfícies mucosas. O sangramento cutâneo é observado na forma de hemorragias pontilhadas (petéquias), que são especialmente proeminentes nas áreas dependentes, onde a pressão capilar é maior. As petéquias podem tornar-se confluentes, dando origem a equimoses.

Os sinais clínicos e os sintomas não são específicos, mas constituem um reflexo da trombocitopenia. Os achados de baixa contagem de plaquetas, megacariócitos normais ou aumentados na medula óssea e plaquetas grandes no sangue periférico são considerados suposta evidência de destruição acelerada das plaquetas. TP e TTP estão normais. Os testes para autoanticorpos contra plaquetas não estão amplamente disponíveis. Portanto, o diagnóstico é de exclusão e somente pode ser feito depois de todas as outras causas de trombocitopenia, terem sido descartadas. Quase todos os pacientes respondem aos glicocorticoides (que inibem a função fagocitária), mas muitos eventualmente apresentam recorrência. Em indivíduos com trombocitopenia grave, a esplenectomia normaliza a contagem de plaquetas em aproximadamente dois terços dos pacientes, porém com maior risco associado de sepse bacteriana. Agentes imunomoduladores, como imunoglobulina intravenosa ou anticorpo anti-CD20 (rituximabe), muitas vezes são eficazes em pacientes que apresentam recaídas após a esplenectomia ou para os quais a esplenectomia está contraindicada.

Púrpura Trombocitopênica Imune Aguda

Da mesma forma que a PTI crônica, essa condição é causada por autoanticorpos contra as plaquetas, porém suas características clínicas e evolução são distintas. A PTI aguda é principalmente uma doença da infância, ocorrendo com igual frequência em ambos os sexos. Os sintomas aparecem abruptamente, com frequência entre uma a duas semanas após uma doença viral autolimitada, que parece desencadear a formação de autoanticorpos através de mecanismos incertos. Ao contrário da PTI crônica, a PTI aguda é autolimitada, em geral cedendo espontaneamente no intervalo de seis meses. Glicocorticoides são administrados apenas se a trombocitopenia for grave. Em cerca de 20% das crianças, especialmente naquelas sem um pródromo viral, a trombocitopenia persiste; essas crianças menos favorecidas apresentam uma forma infantil de PTI crônica, que segue curso semelhante ao da doença em adultos.

Microangiopatias Trombóticas: Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) e Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU)

O termo microangiopatia trombótica engloba um espectro de síndromes clínicas, incluindo PTT e SHU. Essas síndromes são causadas por agressões que levam à ativação excessiva de plaquetas, que se depositam como trombos nos pequenos vasos sanguíneos. De acordo com sua descrição original, a PTT foi definida como um grupo de cinco alterações: **febre, trombocitopenia, anemia hemolítica**

microangiopática, déficits neurológicos transitórios e insuficiência renal. SHU também está associada a anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, mas se distingue pela ausência de sintomas neurológicos, pela proeminência de insuficiência renal aguda e por sua ocorrência frequente em crianças. Com o tempo, a experiência e a maior compreensão de seus mecanismos, porém, essas distinções tornaram-se menos claras. Muitos pacientes adultos com “PTT” não apresentam um ou mais dos cinco critérios, e alguns pacientes com “SHU” manifestam febre e disfunção neurológica.

Em ambos os casos, esses trombos intravasculares causam anemia hemolítica microangiopática e disfunção orgânica difusa, e o conseqüente consumo de plaquetas leva à trombocitopenia. Acredita-se que as várias manifestações clínicas da PTT e da SHU estejam relacionadas às diferentes propensões para a formação de trombos nos tecidos. Embora a coagulação intravascular disseminada e as microangiopatias trombóticas tenham características em comum, como oclusão microvascular e anemia hemolítica microangiopática, patogenicamente são bem diferentes. Na PTT e na SHU (ao contrário da coagulação intravascular disseminada), a ativação da cascata de coagulação não tem importância primária e, em conseqüência, os testes de coagulação laboratoriais, como TP e TTP, geralmente estão normais.

Embora algumas características das diversas microangiopatias trombóticas estejam sobrepostas, os fatores desencadeantes da ativação patogênica das plaquetas são diferentes. Em geral, a PTT está associada à deficiência de uma enzima plasmática chamada ADAMTS13, também referida como “vWF metaloprotease”. ADAMTS13 normalmente degrada multímeros de peso molecular muito alto do fator de von Willebrand (vWF). Em sua ausência, esses multímeros se acumulam no plasma e tendem a promover a ativação e a agregação das plaquetas.

A deficiência de ADAMTS13 pode ser hereditária ou adquirida. Em sua forma adquirida, um autoanticorpo que inibe a atividade de metaloprotease da ADAMTS13 está presente. Com menos frequência, os pacientes herdaram uma mutação inativadora em ADAMTS13.

PTT é um diagnóstico importante, que deve ser considerado em qualquer paciente que apresente trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, uma vez que eventual demora no diagnóstico pode ser fatal. Com a troca do plasma, que remove os autoanticorpos e fornece uma ADAMTS13 funcional, a PTT (que, no passado, era uniformemente fatal) pode ser tratada com sucesso em mais de 80% dos pacientes.

Em contraste, SHU está associada a níveis normais de ADAMTS13 e é iniciada por vários outros defeitos diferentes. A SHU epidêmica “típica” está fortemente associada à gastroenterite infecciosa causada pela cepa O157:H7 de *Escherichia coli*, que elabora uma toxina Shiga-like. Essa toxina é absorvida da mucosa gastrointestinal inflamada para a circulação, onde, de alguma maneira, altera a função endotelial, resultando em ativação e agregação de plaquetas. Crianças e idosos correm maior risco. Os indivíduos afetados apresentam diarreia sangüinolenta e, alguns dias mais tarde, surge a SHU. Com cuidados de suporte apropriados, a recuperação completa é possível, mas podem ocorrer lesão renal irreversível e morte nos casos mais graves.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS RELACIONADOS COM DEFEITOS DAS FUNÇÕES PLAQUETÁRIAS

Defeitos qualitativos da função plaquetária podem ser hereditários ou adquiridos. Os distúrbios hereditários da função plaquetária podem ser classificados em três grupos patogenicamente distintos: (1) defeitos da adesão, (2) defeitos da agregação e (3) distúrbios da secreção plaquetária (reação de liberação).

DIÁTESES HEMORRÁGICAS RELACIONADAS COM ANORMALIDADES NOS FATORES DE COAGULAÇÃO

O sangramento decorrente de deficiência nos fatores de coagulação isolados se manifesta com mais frequência como grandes equimoses ou hematomas pós-traumáticos ou como sangramento prolongado após uma laceração ou qualquer forma de procedimento cirúrgico. Tipicamente, as deficiências hereditárias afetam um único fator de coagulação. As deficiências hereditárias de fatores de coagulação mais comuns e mais importantes afetam o fator VIII (hemofilia A) e o fator IX (hemofilia B). As deficiências de vWF (doença de von Willebrand) também são discutidas aqui, uma vez que esse fator influencia tanto a coagulação quanto a função plaquetária.

Complexo de Fator VIII E vWF

Os dois distúrbios hemorrágicos hereditários mais comuns, a hemofilia A e a doença de von Willebrand, são causados por defeitos qualitativos ou quantitativos que envolvem o fator VIII e o vWF, respectivamente. O fator VIII e o vWF são codificados por genes separados e sintetizados em células diferentes. O fator VIII é um cofator essencial do fator IX, que converte o fator X em fator Xa. É fabricado em diversos tecidos; as células endoteliais sinusoidais e as células de Kupffer no fígado parecem constituir fontes particularmente importantes. Quando o fator VIII atinge a circulação, liga-se ao vWF, que é produzido pelas células endoteliais e, em menor grau, pelos megacariócitos, que são a fonte do vWF encontrado nos grânulos α das plaquetas. O vWF estabiliza o fator VIII, que tem uma meia-vida de aproximadamente 2,4 horas, quando livre, e de 12 horas, quando ligado ao vWF na circulação. A função mais importante do vWF é promover a adesão de plaquetas à matriz subendotelial. Isso ocorre através de interações com a formação de pontes entre a glicoproteína Ib-IX das plaquetas, vWF e componentes da matriz, como o colágeno.

Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum em humanos, afetando cerca de 1% dos adultos nos Estados Unidos. Na maioria dos indivíduos afetados, a tendência hemorrágica é leve e, muitas vezes, passa despercebida até que algum estresse hemostático, como, por exemplo, uma cirurgia ou um procedimento odontológico, revele sua presença. Os sintomas mais comuns consistem em sangramento espontâneo de membranas mucosas (p. ex., epistaxe), sangramento excessivo de feridas, menorragia e tempo de sangramento prolongado na presença de uma contagem de plaquetas normal.

A doença de von Willebrand – tanto do tipo 1 quanto do tipo 3 – está associada a defeitos quantitativos de vWF circulante. O tipo 1, um distúrbio autossômico dominante caracterizado por deficiência quantitativa de vWF leve a moderada, representa aproximadamente 70% de todos os casos. O tipo 3 (um distúrbio autossômico recessivo) está associado a níveis extremamente baixos de vWF funcional e manifestações clínicas correspondentemente graves. A doença de von Willebrand tipo 2 é caracterizada por defeitos qualitativos no Vwf.

Pacientes com a doença de von Willebrand apresentam defeito na função plaquetária, apesar de contagem de plaquetas normal. O nível plasmático de vWF ativo, medido pela atividade do cofator ristocetina, está reduzido. Uma vez que o vWF estabiliza o fator VIII, a deficiência de vWF dá uma diminuição secundária dos níveis de fator VIII. Indivíduos que enfrentam desafio à hemostasia (tratamento odontológico, cirurgia) podem ser tratados com desmopressina, que estimula a liberação de vWF, ou com infusões de concentrados de plasma contendo fator VIII e vWF.

Hemofilia A (Deficiência de Fator VIII)

A hemofilia A é a doença hereditária associada a sangramento com risco à vida mais comum. É causada por mutações no fator VIII, que é um cofator essencial para o fator IX na cascata de coagulação. A hemofilia A é herdada como um traço recessivo ligado ao cromossomo X e, em consequência, afeta principalmente homens e mulheres homocigotas. Não é comum o sangramento excessivo ocorrer em mulheres heterocigotas, supostamente como resultado da inativação aleatória do cromossomo X portador do alelo de fator VIII normal na maioria das células.

A hemofilia A exibe ampla variação de gravidade clínica, que é bem correlacionada com o nível de atividade do fator VIII. Indivíduos com menos de 1% dos níveis normais apresentam doença grave; aqueles com 2% a 5% dos níveis normais exibem doença moderadamente grave, enquanto os que apresentam 6% a 50% dos níveis normais têm doença leve.

Pacientes com hemofilia A tipicamente apresentam prolongamento de TTP e TP normal. Esses testes indicam anormalidade da via intrínseca da coagulação. Ensaio específico para o fator VIII são necessários para se estabelecer o diagnóstico. A explicação exata para a tendência de sangramento nos hemofílicos em locais específicos (articulações, músculos e sistema nervoso central) permanece incerta.

Hemofilia B (Doença de Christmas, Deficiência de Fator IX)

A deficiência grave do fator IX produz um distúrbio clinicamente indistinguível da deficiência do fator VIII (hemofilia A). Isso não deve surpreender, considerando-se que os fatores VIII e IX funcionam em conjunto para ativar o fator X. Como na hemofilia A, o TTP está prolongado e o TP, normal. O diagnóstico da doença de Christmas (que recebeu esse nome em virtude do primeiro paciente identificado com essa condição) é possível somente pela análise dos níveis dos fatores. A doença é tratada com infusões de fator IX recombinante.

Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

CID é um distúrbio tromboemorrágico agudo, subagudo ou crônico caracterizado pela ativação excessiva da coagulação, que leva à formação de trombos na microvasculatura do organismo. Ocorre como uma complicação secundária a muitos distúrbios diferentes. Algumas vezes, a coagulopatia permanece localizada em um órgão ou tecido específico. Como consequência da diátese trombótica, há consumo de plaquetas, fibrina e fatores da coagulação e, secundariamente, ativação da fibrinólise. A CID pode manifestar-se com sinais e sintomas relacionados a hipoxia e infarto dos tecidos, ambos causados por miríades de microtrombos, com hemorragia provocada pela depleção dos fatores necessários à hemostasia e pela ativação dos mecanismos fibrinolíticos; ou ambos.

A CID pode resultar da ativação patológica das vias extrínseca e/ou intrínseca da coagulação ou do prejuízo dos mecanismos inibidores de coágulos. Dois mecanismos principais desencadeiam a CID: (1) liberação do fator tissular ou de outros fatores tromboplásticos na circulação e (2) lesão difusa das células endoteliais.

O prognóstico é altamente variável e depende, em grande parte, do distúrbio subjacente. O único tratamento definitivo consiste em remover ou tratar a causa desencadeante. A conduta requer manobras meticulosas entre os riscos da trombose, de um lado, e da diátese hemorrágica, de outro