ARTIGO DE REVISÃO

Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas

Disorders of homeostasis: bleeding disorders

Suely Meireles Rezende[1]

RESUMO

As doenças hemorrágicas abrangem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por hemorragias de gravidade variável em diferentes locais do corpo. Podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas. Para o diagnóstico e tratamento adequados dessas doenças é fundamental a realização de anamnese detalhada e de testes laboratoriais, que podem ser complexos. Neste artigo serão abordadas as principais condições hemorrágicas, classificadas em doenças vasculares/doenças plaquetárias, coagulopatias e doenças hemorrágicas secundárias a doenças sistêmicas e uso de anticoagulantes.

Palavras-chave: Transtornos Hemorrágicos; Transtornos Hemostáticos; Hemostasia; Coagulação Sanguínea; Hemorragia.

ABSTRACT

The bleeding disorders include several clinical conditions, being characterized by bleeding of varying severity in different body sites. They can be either inherited or acquired disease - related to hematological diseases or other systemic conditions. For the diagnosis and treatment of these diseases, it is essential to conduct a detailed clinical history and laboratory tests, which may be complex. This article deals with the major hemorrhagic conditions, classified as vascular diseases/platelet diseases, coagulopathy and bleeding disorders secondary to systemic diseases and use of anticoagulants.

***Key words**: Hemorrhagic Disorders; Hemostatic Disorders; Hemostasis; Blood Coagulation; Hemorrhage.*

[1] Médica hematologista. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo fisiológico que tem como objetivo manter o sangue em estado fluido dentro dos vasos sanguíneos, sem que haja hemorragia ou trombose. Em condições fisiológicas, as células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos, expressam substâncias com propriedades anticoagulantes. Quando ocorre dano vascular, o fator tissular (proteína transmembrana presente nas células do subendotélio) é exposto, liga-se ao fator (F) VII e F VIIa, iniciando o processo de coagulação.[1] O complexo fator tissular (FT) – F VIIa – F Xa engatilha uma série de reações bioquímicas de ativação e inativação da qual participam proteínas plasmáticas (zimogênios de serinoproteases e cofatores), células (plaquetas e células

Recebido em: 20/07/2010
Aprovado em: 20/08/2010

Instituição:
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina da UFMG
Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 - 2º andar - sala 243
Belo Horizonte, MG – Brasil
CEP: 30130-110
E-mail: srezende@medicina.ufmg.br

endoteliais) e íons (principalmente o cálcio). Este processo resulta na formação de coágulo constituído por plaquetas e fibrina.[2]

Para que se verifique a coagulação, é fundamental que haja ativação plaquetária (fase celular da coagulação), que acontece como resposta ao dano vascular e/ou estímulo químico (pela trombina, ADP, tromboxane A2 ou epinefrina). A adesão plaquetária resulta da ligação do complexo de superfície glicoproteína (Gp) Ib/Gp IX (GpIb/IX) (presente nas plaquetas) ao fator von Willebrand (FVW), presente no subendotélio vascular. O passo seguinte, a agregação plaquetária, é resultante da liberação de grânulos pelas plaquetas, tais como ADP e tromboxane A2, que ativam e recrutam outras plaquetas para o sítio de lesão. As plaquetas ativadas expressam, em sua superfície, o complexo plaquetário IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), que se liga ao fibrinogênio circulante, mediando a formação do tampão plaquetário.[3]

A "fase plasmática" da coagulação culmina com a geração de trombina e a formação da fibrina, proteína que ancora o tampão plaquetário. A formação da trombina se dá a partir de reações bioquímicas de ativação de proteínas inativas (zimogênios) circulantes no plasma, que são convertidas para suas formas ativas (proteases) por proteólise parcial. Essas reações de conversão podem ser aceleradas centenas a milhares de vezes a partir da existência de cofatores, tais como os fatores Va e VIIIa, essenciais para a formação dos complexos tenase e protrombinase (Figura 1). Esses complexos protease-cofator são formados nas superfícies celulares (em geral, nas plaquetas e endotélio) que, na presença de íons cálcio, desencadeiam uma cascata de reações, culminando na geração de trombina e formação de fibrina (Figura 1). Esta é formada a partir do fibrinogênio pela ação da trombina (Figura 1). Quando formado, o coágulo de fibrina é frágil e friável, devendo, então, ser estabilizado pela ação do F XIII (fator estabilizante da fibrina). É importante ressaltar que a ativação plaquetária (fase celular da coagulação) e a formação de fibrina (fase plasmática da coagulação) acontecem simultaneamente e de forma interdependente.[3]

Uma vez formado, o coágulo de fibrina é rapidamente digerido pela plasmina, proteína ativa do sistema fibrinolítico endógeno. A ação da plasmina sobre o fibrinogênio e a fibrina origina os produtos de degradação da fibrina (PDF) e os dímeros D.

Embora a divisão das vias da coagulação em intrínseca, extrínseca e comum seja incorreta do ponto de vista fisiológico, essa separação é conveniente do ponto de vista didático e para efeitos de interpretação de testes laboratoriais de coagulação (Figura 1). Evidências recentes demonstram que o processo de coagulação *in vivo* se inicia pela via extrínseca.[4,5] A iniciação da coagulação pela via intrínseca (ou alternativa) representa um mecanismo pelo qual a coagulação pode ser iniciada *in vitro*, embora o seu papel fisiológico ainda não seja compreendido.

Ao contrário do processo da coagulação, conhecido há bastante tempo, os mecanismos de controle da coagulação são de entendimento mais recente[4,5]. A regulação da coagulação ocorre em diferentes etapas e envolvem basicamente quatro vias: a) a via do inibidor do FT (da sigla em inglês, TFPI), que inibe o F Xa e F VIIa nos estágios iniciais do processo da coagulação (Figura 1); b) a via da antitrombina (AT), que é o inibidor primário da trombina, assim como de outras proteases ativadas (fatores Xa, IXa, XIa, XIIa e calicreína). A AT é fraco inibidor da maioria das proteases, mas sua ação é acelerada em mais de 1.000 vezes pela heparina ou substâncias similares, presentes na superfície das células endoteliais; c) a via da proteína C (PC), que regula a inativação dos cofatores Va e VIIIa. A PC é um zimogênio dependente da vitamina K, que tem como receptor uma proteína transmembrana, a trombomodulina (TM), que também interage com a trombina. O complexo trombina-TM ativa a PC, transformando-a em PC ativada (PCA) que, ao ser liberada do complexo, inativa os cofatores Va e VIIIa, regulando a coagulação. A proteína S (PS), proteína dependente da vitamina K, age como cofator dessa reação, acelerando a inativação desses cofatores[6]; d) a via dependente da proteína Z (PZ). A PZ, cuja função foi recentemente descoberta, atua como um cofator para o inibidor de protease dependente da PZ (IPZ), sendo um inibidor específico do F Xa (Figura 1). A inibição do F Xa pela IPZ é incrementada em cerca de 1.000 vezes pela PZ.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM DOENÇA HEMORRÁGICA

Avaliação clínica

Uma história clínica bem documentada é essencial na abordagem ao paciente com suspeita de doença hemorrágica. Na anamnese, deve-se investigar fenômenos hemorrágicos espontâneos ou induzidos por

trauma, como, por exemplo, acidentes, cirurgia, procedimentos dentários, vacinação, injeção e escovação dentária. Em mulheres, é de fundamental importância investigar hemorragia pós-parto, assim como menstruações de volume exagerado, frequentemente de difícil mensuração. A história de uso de medicamentos é também importante, uma vez que medicamentos de uso rotineiro, tais como derivados do ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteroides (AINES), podem se associar a hemorragias. A pesquisa de comorbidades e a história familiar devem receber atenção especial, uma vez que várias doenças hemorrágicas podem associar-se a outras manifestações sistêmicas ou podem ter herança genética.

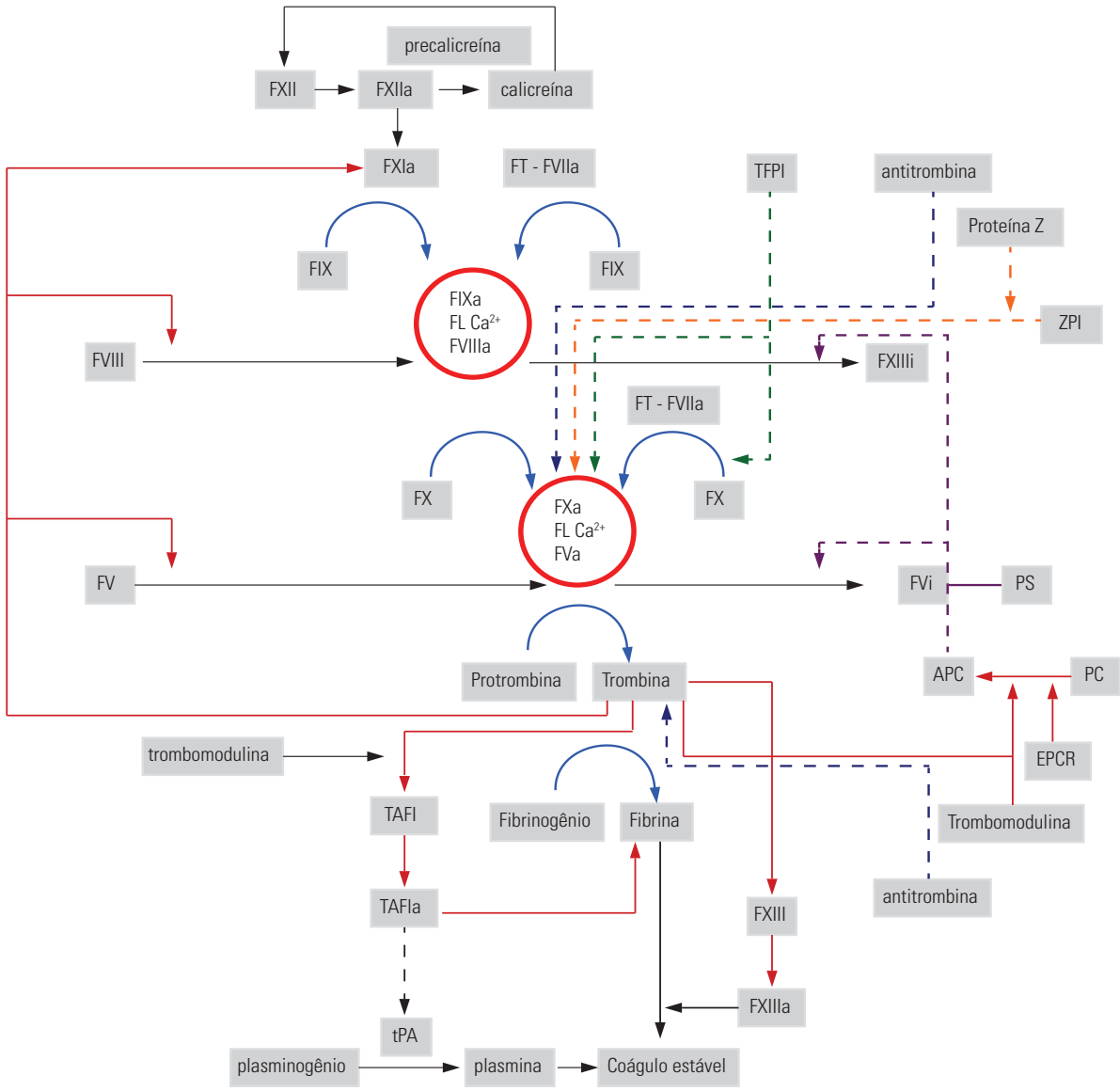


Figura 1 - Ilustração esquemática das vias da coagulação, anticoagulação e fibrinólise.
As grandes setas azuis correspondem à principal via da coagulação, incluindo os complexos tenase e protrombinase (círculos em vermelho). Linhas contínuas e descontínuas representam vias de ativação e inativação, respectivamente. As setas vermelhas correspondem às diversas funções da trombina, as verdes às do TFPI, as azuis às da antitrombina, alaranjado às da proteína Z e roxo às da proteína C.
PC: proteína C; APC: proteína C ativada; PS: proteína S; FL: fosfolipídios; tPA: plasminogênio tissular; Ca+2: cálcio; FT: fator tissular; i: inativo; EPCR: endothelial protein C receptor; ZPI: protease dependente da proteína Z; TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor.
Adaptado de Rezende SM, PhD thesis.

Na vigência de história hemorrágica, é importante esclarecer se o sangramento é de origem sistêmica ou local ou se devido a problema anatômico ou mecânico, tal como se verifica em pacientes com sangramento pós-operatório. A ausência de história hemorrágica prévia não invalida a possibilidade de doença hemorrágica, uma vez que, não raramente, o diagnóstico de algumas deficiências é realizado na vigência de sangramento no per ou pós-operatório. Sangramento oriundo de mais de um local sugere, em geral, doença sistêmica.

O exame clínico pode sugerir o diagnóstico, uma vez que diferentes padrões de sangramento podem ser característicos de algumas doenças. Em geral, pacientes com doença plaquetária quantitativa (plaquetopenia) ou qualitativa (plaquetopatia), assim como aqueles com doenças que acometem a parede dos vasos (vasculite, púrpura alérgica), apresentam sangramento em pele e mucosas. Na pele, esses sangramentos se apresentam sob forma de máculas avermelhadas ou arroxeadas, conhecidas como petéquias, púrpuras ou equimoses, conforme o tamanho da lesão, isto é, de até 1 mm, de 1 mm a 1 cm e maior que 1 cm, respectivamente. Em mucosas, os sangramentos podem se apresentar como epistaxes, hemoptise, sangramento gastrointestinal, urinário ou menometrorragia. Por outro lado, pacientes com deficiência de fatores da coagulação de origem hereditária ou adquirida, assim como aqueles sob terapia anticoagulante, tendem a apresentar sangramento interno, tais como hematomas musculares, hemartroses (sangramento intra-articular), hemorragias intra-abdominais, hemorragia intracraniana, entre outras.

Avaliação laboratorial

Pelo menos cinco testes laboratoriais devem ser inicialmente realizados em pacientes com suspeita de doenças hemorrágicas: tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina (TP), tempo de sangria (TS), tempo de trombina (TT) e contagem de plaquetas. Os dois primeiros testes avaliam a fase plasmática da coagulação e os dois últimos a fase celular (plaquetária).[7]

O TTPA mede o tempo de ocorrência da coagulação após a adição de fosfolipídios e cálcio ao plasma, sendo seu valor de referência de cerca de 30 segundos (ou relação inferior a 1.2). O TTPA presta-se a avaliar a integridade das vias intrínseca e comum da coagulação, isto é, dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina, fibrinogênio, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular.[8]

O TP mede o tempo de ocorrência da coagulação, após a adição de tromboplastina tecidual e cálcio ao plasma. Seu valor de referência pode ser expresso em tempo (em torno de 14 segundos) ou em percentual (70-100%). Devido à ampla variabilidade na potência das tromboplastinas utilizadas, o TP deve ser expresso em RNI (da sigla em inglês, *international normalized ratio*), quando utilizado para o controle de anticoagulação oral. O TP presta-se a avaliar a integridade das vias extrínseca e comum, isto é, dos fatores V, VII, X, protrombina e fibrinogênio.

O prolongamento do TTPA ou TP indica: a) deficiência de um ou mais fatores da coagulação; b) anticorpo circulante (inibidor), que pode ser direcionado a um dos fatores da coagulação; c) lúpus anticoagulante. Um teste fácil e rápido, denominado teste de mistura, é capaz de diferenciar entre essas duas condições. Neste caso, o TP e TTPA são realizados com 50% do plasma do paciente e 50% do plasma normal. A normalização do teste sugere deficiência e não normalização de inibidor. Esse teste deve ser realizado pelo laboratório sempre que houver prolongamento do TTPA ou TP. Mediante a suspeita de inibidor, o teste deve também ser realizado após incubação a 37ºC por duas horas, uma vez que alguns inibidores (em especial os inibidores direcionados contra o F VIII) são tempo e temperatura dependentes.[8]

O TS mede a integridade da função plaquetária e da parede vascular. A técnica recomendada é a de Ivy (valor de referência entre 1-9 minutos), que mede o tempo de cessação do sangramento após pequena incisão realizada na face anterior do antebraço. Para tal, deve-se empregar um dispositivo próprio, descartável, que produz uma incisão de comprimento, largura e profundidade padronizados. O TS pela técnica de Duke, que mede o tempo de sangramento após punção da ponta do dedo ou lóbulo de orelha por agulha, não é de valor clínico e não deve ser utilizado. O TS encontra-se prolongado em doenças plaquetárias qualitativas, quantitativas (plaquetopenias), doenças vasculares primárias (p. ex., vasculites) e doenças resultantes de defeitos de interação entre plaquetas e a parede dos vasos que alteram a adesão plaquetária (p. ex. doença von Willebrand, DVW). O TS pode prolongar-se após o uso de AAS e AINES, devendo-se adiar a realização do exame por pelo menos duas semanas após o uso desses medicamen-

tos. O TS não se encontra prolongado em pacientes com deficiências dos fatores da coagulação. Recentemente, o TS pela técnica de Ivy vem sendo substituído pelo equipamento PFA (da sigla em inglês, *platelet function analyser*). Esse equipamento vem sendo cada dia mais utilizado para auxiliar os diagnósticos de doenças plaquetárias e DVW.[8]

O TT avalia o tempo de coagulação do plasma citratado na presença de trombina, permitindo testar a conversão de fibrinogênio a fibrina. Esse teste avalia diretamente o fibrinogênio funcional, sendo utilizado para investigar defeitos na molécula do fibrinogênio. Está prolongado na existência de heparina, em altas concentrações de imunoglobulinas (por exemplo, na macroglobulinemia de Waldenstrom), nas disfibrinogenemias, na hipofibrinogenemia, sendo incoagulável na afibrinogenemia. O TT é um bom teste para triagem de PDF, presente na CIVD e na fibrinólise. Nesse caso, um teste da mistura para TT sem correção possivelmente decorre da presença de PDF.

Há vários anos a contagem de plaquetas vem sendo realizada rotineiramente por equipamento de contagem eletrônica de células. Porém, na vigência de plaquetopenia (plaquetas < 150.000/ mm^3), deve-se sempre proceder à contagem manual de plaquetas, preferencialmente pela contagem na câmara de Newbauer. Adicionalmente, a realização de hematoscopia é importante, uma vez que permite a visibilização do esfregaço de sangue por intermédio do microscópio, auxiliando o diagnóstico de várias condições, tais como pseudoplaquetopenia, doenças plaquetárias qualitativas, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), entre outras.

Algumas doenças da hemostasia, tais como deficiência de F XIII, DVW, deficiências leves de fatores da coagulação e deficiências de fatores da via da fibrinólise, podem não apresentar qualquer anormalidade dos quatro testes de triagem descritos. Nesses casos, o paciente deve ser submetido a outros tipos de exames e/ou ser encaminhado para avaliação especializada. Outras vezes, pode haver alteração importante dos testes de coagulação, sem haver, contudo, história hemorrágica. Este é o caso das deficiências de pré-calicreína, F XII e cininogênio de alto peso molecular, que podem cursar com prolongamento significativo do TTPA sem, contudo, manifestação clínica de sangramento. Pacientes com lúpus anticoagulante, apesar de terem TTPA prolongado, não exibem hemorragias, mas tendência à trombose venosa e/ou arterial. Pacientes com deficiência de F VII e F XI podem possuir TP prolongado, somente revelado em exame pré-operatório ou periódico, sem história prévia de hemorragia.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS POR DEFICIÊNCIA DE FATORES DA COAGULAÇÃO

As doenças hemorrágicas por deficiência de fatores da coagulação (coagulopatias) caracterizam-se pela deficiência de um ou mais desses fatores. Clinicamente, as coagulopatias manifestam-se pela ocorrência de eventos hemorrágicos espontâneos ou precipitados por trauma. As coagulopatias podem ser de etiologia hereditária ou adquirida.

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência de um ou mais dos fatores da coagulação, devido à(s) mutação(ões) nos genes que codificam esses fatores. As coagulopatias adquiridas decorrem, em geral, de processos autoimunes primários, ou seja, sem associação com outras doenças; ou secundários, isto é, associados a outras condições, tais como doenças do tecido conjuntivo, câncer, gravidez, entre outras. Os pacientes com coagulopatias adquiridas podem desenvolver autoanticorpos (inibidores) contra qualquer um dos fatores da coagulação. Ao contrário das coagulopatias hereditárias, cuja manifestação clínica, em geral, acontece ao longo da vida, as coagulopatias adquiridas acometem indivíduos previamente assintomáticos, sem história familiar de doença hemorrágica e tendem a ser de mais gravidade.[9]

Coagulopatias hereditárias

Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramento de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes ao nascimento ou diagnosticados ocasionalmente (em pré-operatório ou exame periódico). As coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si, sendo classificadas de acordo com o fator deficiente (Tabela 1).

Entre as coagulopatias hereditárias, a DVW é a mais comum, seguida pelas hemofilias. São consideradas coagulopatias raras as deficiências de fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII. O diagnóstico preciso das coagulopatias a partir da história clínica e testes laboratoriais é indispensável para o tratamento correto da doença.[10]

Tabela 1 - Lista das coagulopatias hereditárias, diagnóstico, tratamento e meia-vida dos fatores da coagulação

Fator deficiente/ diagnóstico	Exames alterados	Tratamento*		Meia-vida do fator infundido
		Dose inicial	Dose de manutenção	
Fibrinogênio (fator I)	TTPA e TP	CP 1,5 U para cada 10 kg ou concentrado de fibrinogênio[A]	Variável	4-6 dias
Protrombina (fator II)	TTPA e TP	PFC 15 ml/kg ou CCP 20 UI/kg	PFC 10 ml/kg 1x/dia ou CCP 10 UI/kg 1x/dia	2-3 dias
Fator V	TTPA e TP	PFC 20 ml/kg	PFC 10 ml/kg a cada 12 horas	12 horas
Fator VII	TP	CCP 10 UI/kg ou FVIIar 20 mcg/kg	CCP 10 UI/kg 1 x/dia FVIIar a cada 3-8 horas	2-6 horas
Fator VIII/Hemofilia A	TTPA	Desmopressina[B] 0.3 mcg/kg EV ou CFVIII 15 a 50 UI/kg conforme gravidade	Desmopressina, 1 x/dia, 3-5 dias CFVIII a cada 12 a 24 horas	8-12 horas
Fator IX/Hemofilia B	TTPA	CFIX 30 a 100 UI/kg conforme gravidade	A cada 12 a 24 horas	18-24 horas
Fator X	TTPA e TP	PFC 15 ml/kg ou CCP 15 UI/kg	PFC 10 ml/kg 1 x/dia ou CCP 10 UI/kg 1 x/dia	2 dias
Fator XI	TTPA	PFC 10-15 ml/kg ou CFXI[A]	PFC 5 ml/kg 1 x/dia	3 dias
Fator estabilizador da fibrina (fator XIII)	TTPA e TP normais; teste de retração do coágulo e ureia 5M anormais.	CP 1U/cada 10 Kg ou CFXIII, 20 UI/kg	CP, a cada 2-3 semanas CFXIII, a cada 4 semanas	6-10 dias
FVW/DVW**	TTPA e TS podem estar prolongados, TP normal; FVW:RCo e/ou VWF:Ag alterados	Desmopressina[B] 0.3 mcg/kg EV ou CFVIII com FVW 20 a 50 UI/kg conforme gravidade	DDAVP 1 x ao dia, 3-5 dias CFVIII com FVW a cada 12-24 horas	8-12 horas

* De acordo com produtos disponibilizados pelo Ministério da Saúde em 2010. **Outros testes diagnósticos para a doença von Willebrand incluem a agregação plaquetária com ristocetina (RIPA), o teste da ligação ao colágeno e a análise multimérica para FVW. [A]Concentrados de fator I e XI derivados do plasma ainda não disponibilizados pelo Ministério da Saúde. [B]indicado para pacientes responsivos à desmopressina e para tratamento de hemorragias de leve a moderada intensidade (vide texto).
CP: crioprecipitado; U: unidades; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado; TP: tempo de protrombina; TS: tempo de sangramento pelo método de Ivy; FVW:RCo: cofator ristocetina; VWF: Ag: fator (antígeno) de von Willebrand; FVW: fator von Willebrand; DVW: doença de von Willebrand; CFVIII: concentrado de fator VIII; CFIX: concentrado de fator IX; mcg; microgramas.

Hemofilias

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, doenças genéticas de herança recessiva ligada ao cromossomo X, decorrente de mutações nos genes que codificam os fatores VIII e IX da coagulação. Sua transmissão ocorre quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mãe portadora (cerca de 70% dos casos). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de mutação nova, evento que pode acometer a mãe ou o feto. Apesar de muito raro, a hemofilia pode acontecer em mulher, decorrente da união de homem com hemofilia e mulher portadora. Mais comumente, mulheres portadoras podem apresentar baixos níveis de F VIII, evento relacionado à inativação do cromossomo X (lionização) "normal", isto é, daquele que não carreia a mutação associada à hemofilia. Neste caso, a expressão de F VIII (variável conforme a mutação) se dá como produto do gene mutante. Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias da doença.[10]

A hemofilia A é verificada em torno de 1:10.000 homens, sendo a hemofilia B aproximadamente quatro vezes menos frequente. No Brasil, existem cerca de 10.000 pacientes com hemofilia A e B. Aqueles acometidos por hemofilia podem ter sangramentos de gravidade variável dependendo do nível de atividade do fator presente no plasma. O nível normal de atividade coagulante dos fatores VIII e IX é definido como 100% e a hemofilia é classificada como grave, moderada ou leve quando a atividade do fator é <1%, entre 1%-5% e >5%-<40% do normal, respectivamente. As hemorragias podem ser espontâneas ou pós-traumáticas, presentes ao nascimento ou somente diagnosticados ocasionalmente. Na hemofilia grave, os sangramentos aparecem, em geral, antes do segundo ano de vida. As manifestações clínicas mais características da doença são as hemartroses e hematomas, podendo ainda se constatar hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, sangramentos retroperitoniais e intracraniano. As hemartroses são as manifestações hemorrágicas mais características das formas graves da doença, atingindo mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxo-

-femoral (Figura 2). As hemartroses de repetição na mesma articulação leva a sinovite crônica, anquilose, deformidade articular e alto índice de invalidez permanente nesses pacientes. (Figura 3)



Figura 2 - Artropatia hemofílica secundária a hematrose de repetição em joelhos pacientes em paciente com hemofilia A grave. Notar hipotrofia importante da musculatura de coxas e pernas. Cortesia de Tânia Pietrobelli, presidente da Federação Brasileira de Hemofilia.

O diagnóstico de hemofilia deve ser suspeitado mediante TTPA prolongado, sendo facilmente diagnosticado, em suas formas moderada e grave, com base na dosagem dos fatores VIII e IX no plasma.[11] Entretanto, o diagnóstico correto da condição de portadora de hemofilia (presente em cerca de 70% das mães de pacientes) é mais difícil, uma vez que envolve o emprego de técnicas de biologia molecular, metodologia esta mais complexa e de alto custo.

Uma das complicações mais temidas da hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos produzidos pelo paciente contra o fator deficiente infundido (aloanticorpo). Cerca de 10-30% e 1%-3% dos pacientes com hemofilia A e B, respectivamente, desenvolvem inibidores. Estes pacientes passam a manifestar sangramentos mais frequentes, em geral, com resposta diminuída ou ausente à infusão do concentrado do fator deficiente (Figura 3). Isto requer o uso de outros produtos, em geral mais onerosos e nem sempre com resultados satisfatórios. A erradicação do inibidor é possível em até 80% dos casos por meio da imunotolerância, tratamento que requer a infusão frequente do fator deficiente com objetivo de tolerização.[12]



Figura 3 - Hematoma extenso de panturrilha em paciente com hemofilia A grave e inibidor. Notar acentuado edema de panturrilha.
Cortesia da Dra. Sylvia Thomas, Hemocentro do Mato Grosso, Cuiabá, Brasil.

A hemofilia ainda não tem cura e seu tratamento é baseado na reposição do fator deficiente de forma profilática ou sob demanda, isto é, após as hemorragias. A reposição é realizada com infusão venosa de concentrados de fator VIII ou IX de origem plasmática (Tabela 1) ou recombinante por tempo variável, conforme gravidade e local da hemorragia. Alguns sangramentos em pacientes com hemofilia A leve (e mais raramente moderada) podem responder à infusão de desmopressina (0,3 microgramas/kg, diluído em 50 mL de solução salina, endovenoso por 20 minutos) a cada 24 horas por, no máximo, 3-5 dias. Esse medicamento, análogo do hormônio antidiurético, aumenta a liberação de fator VIII/FVW dos seus reservatórios. O uso de antifibrinolíticos, tal como o ácido tranexâmico (25 mg/kg, via oral, a cada oito horas) ou ácido épsilon aminocaproico (EACA, 200 mg/kg, via oral a cada seis horas) por 3-7 dias, é recomendado como adjuvante no tratamento de sangramentos principalmente mucosos, exceto nos casos de hematúria.[13] A adoção de medidas locais, como compressas de gelo e pressão no local do sangramento, assim como repouso e fisioterapia, é também recomendada conforme o caso.

Doença de von Willebrand

A DVW é uma doença hemorrágica resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW. Das doenças hemorrágicas hereditárias, a DVW é a mais comum, com prevalência de até 1% da população de acordo com estatísticas internacionais[14]. No Brasil, não se conhece a prevalência dessa doença, embora ela pareça ser subdiagnosticada, uma vez que o número de casos de DVW registrados é bastante inferior ao de pacientes com hemofilia. Na maioria dos casos, a DVW é herdada como caráter autossômico dominante, resultante de mutações no gene que codifica o FVW, localizado no cromossomo 12.[14] A classificação da DVW consiste em sete subtipos da doença: 1, 2A, 2B, 2M, 2N, 3 e tipo plaquetário.[15] Os subtipos 1 e 3 são defeitos quantitativos e o subtipo 2 (2A, 2B, 2M e 2N) é qualitativo.[15]

Os pacientes com DVW de leve intensidade são, em geral, assintomáticos, sendo, não raro, diagnosticados após trauma ou cirurgia. Indivíduos sintomáticos apresentam frequentemente sangramentos cutâneo-mucosos, tais como equimoses, epistaxe, menorragia, hemorragia gengival e digestiva.[16] O uso de derivados do AAS e AINES pode precipitar eventos hemorrágicos. Em mulheres, história de sangramento no pós-parto e menorragia sem causa aparente, em especial desde a menarca, deve levantar suspeita de DVW. Sangramentos profundos, como hemartroses, hematomas e hemorragia intracraniana, são raros, podendo ocorrer no subtipo 3.

O diagnóstico da DVW pode ser difícil, sendo, muitas vezes, necessárias várias repetições dos testes[16]. Os principais testes diagnósticos são o cofator ristocetina e a dosagem do FVW, sendo que o TPPA normal não exclui o diagnóstico da doença (Tabela 1).[16,17] A plaquetopenia pode estar presente no subtipo 2B. Como o F VIII e FVW são proteínas de fase aguda, eles se elevam em processos inflamatórios, gravidez, uso de anticoncepcionais orais, exercício físico, estresse e doença hepática.[17] Assim, sua dosagem, nessas situações, pode mascarar o diagnóstico. Ao contrário, essas dosagens encontram-se reduzidas no hipotireoidismo e em indivíduos do grupo sanguíneo O.

O tratamento da DVW consiste na correção do FVW para além de 50% de atividade coagulante na vigência de hemorragia.[18,19] Essa medida pode ser atingida com o uso de desmopressina (para pacientes responsivos e com hemorragias de leve a moderada intensidade) ou infusão de concentrado de fator VIII contendo FVW para os pacientes com DVW tipos 1 e 2A não responsivos à desmopressina, para aqueles que apresentam tipos 2B, 2N e 3 ou qualquer subtipo mediante hemorragias graves.[18,19] (Tabela 2.1) Antifibrinolíticos podem ser utilizados, conforme descrito no próximo subitem.

Coagulopatias raras

A **deficiência de fator XI**, anteriormente denominada hemofilia C, é doença de herança autossômica recessiva, prevalente em indivíduos de origem judaica. Apresenta quadro clínico heterogêneo, com sangramento de gravidade moderada, frequentemente após trauma ou procedimentos cirúrgicos. Apesar de incomuns, pode haver sangramentos espontâneos. Pacientes homozigotos e heterozigotos compostos têm deficiência mais grave e quadro clínico mais exuberante do que os heterozigotos.[20]

As alterações hereditárias do fibrinogênio são devidas a afibrinogenemia, hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia. A **afibrinogenemia** é herdada como caráter autossômico recessivo. Sua sintomatologia clínica varia e as hemorragias podem ser de intensidade leve a grave. Os episódios hemorrágicos, embora precoces, são geralmente pós-traumáticos, podendo os indivíduos acometidos permanecer assintomáticos por longos períodos. As hemorragias mais frequentes são menorragia, sangramentos gengivais e epistaxes. O sangramento de cordão umbilical pode ser uma das primeiras manifestações e deve chamar a atenção para o diagnóstico da doença.[21] Neste caso, o diagnóstico diferencial deve incluir a deficiência de F XIII, na qual o sangramento de cordão umbilical é também sinal altamente sugestivo da doença. As **hipofibrinogenemias** (fibrinogênio < 100 mg/dl) geralmente apresentam manifestação clínica quando associadas a trauma ou quando a concentração de fibrinogênio é inferior a 50 mg/dl. As **disfibrinogenemias** são caracterizadas pela síntese de moléculas com estrutura anômala com função alterada (defeito qualitativo). A maioria dos pacientes é assintomática, podendo, entretanto, haver história de hemorragia ou trombose.

A **deficiência de protrombina** (Fator II) é herdada como caráter autossômico recessivo. Possui quadro clínico heterogêneo, com sangramentos de leve a moderada intensidade, dependendo do nível funcional do fator. Em geral, os sangramentos ocor-

rem após trauma, mas níveis funcionais inferiores a 1% associam-se a sangramento espontâneo.[20]

A **deficiência de fator V** é herdada como caráter autossômico recessivo, podendo acontecer por deficiência de síntese (defeito quantitativo) ou por alteração funcional (defeito qualitativo) da molécula. As manifestações hemorrágicas são, em geral, moderadas e incluem equimoses, menorragia e epistaxes. Hematomas musculares extensos e hemartroses são raros.[20,21]

A **deficiência de fator VII** exibe quadro clínico variável e nem sempre tem relação com os níveis de fator VII circulante. Quadro clínico com apresentação exuberante, caracterizado por menorragia, epistaxes e, raramente, hematomas, hemartroses e hemorragia intracraniana pode ser visto quando os níveis de fator VII são inferiores a 1.0 U/dl.[10]

A **deficiência de fator X** é doença de herança autossômica recessiva, caracterizada por hemorragias de intensidade moderada a grave, de acordo com o nível funcional do fator circulante. As manifestações hemorrágicas tendem a ser graves nos pacientes que apresentam fator X inferior a 1,0 U/dl e leve naqueles com fator X acima de 1,0 U/dl. As hemorragias mais comuns são nas articulações e mucosas e incluem menorragia, sangramento mucoso e, mais raramente, hemartroses.

A **deficiência do fator XII** (moléstia de Hageman), da **pré-calicreína** e do **cininogênio de alto peso molecular** são herdadas como caráter autossômico recessivo. Em geral, evoluem sem sintomas, sendo seu diagnóstico, na maioria das vezes, um achado de laboratório devido ao prolongamento do TTPA. Tem sido relatada a associação da deficiência de fator XII com trombose, cujo mecanismo ainda permanece obscuro.

A **deficiência de fator XIII** é herdada como caráter autossômico recessivo. Tipicamente, os coágulos formados são friáveis e mais susceptíveis à degradação pela plasmina. É característico o sangramento em cordão umbilical que acontece nos primeiros dias de vida. Os pacientes com deficiência de fator XIII apresentam hemorragia intracraniana com mais frequência que aqueles com outras coagulopatias. A hemorragia pode ser recidivante, estando indicado o tratamento de reposição profilático com crioprecipitado ou concentrado de FXIII para todos os indivíduos com deficiência moderada a grave (Tabela 1). Abortos de repetição e dificuldade de cicatrização de feridas podem se associar à doença.[10,20,21]

Apesar de raras, as **deficiências combinadas** são de herança autossômica recessiva, tendo sido descritas associações tais como: FV e FVIII, FVII e FIX, FVII e FVIII, entre outras. O quadro clínico depende da magnitude da deficiência de cada um dos fatores.

Coagulopatias adquiridas

As coagulopatias adquiridas resultam de autoanticorpos (inibidores) que podem ser dirigidos contra quaisquer fatores da coagulação. Em cerca de 50% dos casos, essa condição está associada a doenças autoimunes, doenças linfoproliferativas, gravidez e uso de medicamentos. Embora mais raras do que as coagulopatias hereditárias, o quadro de sangramento é grave, podendo ter evolução dramática. O tratamento das hemorragias deve ser feito com infusão do fator deficiente. Para supressão do inibidor devem ser usados corticosteroides e agentes citotóxicos, tais como ciclofosfamida. Recentemente, casos de sucesso têm sido relatados após tratamento com a droga rituximab, que é um anticorpo monoclonal contra linfócitos B CD20 positivo.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS DEVIDO A DEFEITOS PLAQUETÁRIOS E VASCULARES

Os defeitos plaquetários que levam a doenças hemorrágicas podem ser classificados em quantitativos (plaquetopenias), qualitativos (plaquetopatias) ou ambos. Podem ser classificados também conforme a origem, se hereditária ou adquirida. Os defeitos vasculares decorrem de anormalidades nos vasos (artérias, veias ou capilares), em geral não relacionados a anormalidades da coagulação ou plaquetas.

Defeitos plaquetários: plaquetopenias

As plaquetopenias decorrem de diferentes processos fisiopatológicos, relacionados à produção, destruição ou distribuição de plaquetas. Desde que a função plaquetária esteja normal, pacientes com contagem plaquetária acima de 100.000/mm^3 não manifestam hemorragias, nem mesmo se submetidos a grandes cirurgias. Com contagem plaquetária entre 50.000 e 100.000/mm^3 pode haver sangramento mais prolongado após trauma. Com contagem entre 20.000 e 50.000/mm^3, os sangramentos se verificam após pequenos traumas, porém sangramentos espontâneos são raros. Estes passam

a acontecer quando a contagem de plaquetas é menor que 20.000/mm^3, havendo risco de sangramento grave quando as plaquetas estão abaixo de 10.000/mm^3.

A plaquetopenia é a causa mais comum de sangramento anormal. Aproximadamente 15% das plaquetopenias são devidos a pseudoplaquetopenia ou plaquetopenia factícia. Esta decorre da formação de grumos de plaquetas induzido pelo anticoagulante EDTA. Devido à alta frequencia dessa condição, diante de qualquer plaquetopenia deve-se repetir o teste utilizando heparina ou citrato como anticoagulante ou sangue recentemente coletado em EDTA.

A investigação de plaquetopenia verdadeira deve incluir realização de hemograma, contagem de reticulócitos e hematoscopia. Frequentemente, a causa da plaquetopenia pode ser sugerida com esses exames, como no caso das mielodisplasias, leucemias, anemia megaloblástica, anemia aplástica, entre outras. O mielograma é essencial para avaliar a existência ou não de diminuição da produção plaquetária, além de subsidiar outros diagnósticos.

A Tabela 2 lista as principais doenças associadas às plaquetopenias de acordo com sua fisiopatologia.

Púrpura trombocitopênica idiopática

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma das causas mais comuns de plaquetopenia. A PTI é uma doença hemorrágica autoimune, caracterizada por anticorpos contra as plaquetas do próprio paciente, que são, então, destruídas por fagocitose principalmente no baço. Em crianças, a doença é aguda e, em geral, acompanha infecção viral. Em adultos, é mais comum em mulheres (3 a 4:1), antes dos 40 anos em cerca de 90% dos casos. Em adultos, o quadro é mais insidioso, sem doença precedente e tem curso crônico. O quadro clínico é caracterizado por epistaxe, petéquias, púrpuras e equimoses no corpo, além de menorragia em mulheres. Hemorragia intracraniana pode ocorrer em 1% dos casos, podendo ser fatal.[22] Fatores de mau prognóstico incluem contagem de plaquetas menor que 15.000/mm^3, idade avançada e doença hemorrágica concomitante. O diagnóstico da PTI requer exclusão de outras causas de plaquetopenia. Em adultos, não há esplenomegalia e o hemograma é normal, exceto por plaquetopenia. Pode-se detectar anemia, em caso de perda sanguínea, devido à hemorragia. O valor da pesquisa de anticorpos antiplaquetários é questionável devido à sua baixa sensibilidade e reprodutibilidade interlaboratorial. O mielograma é indicado em pacientes com idade acima de 60 anos (para diagnóstico diferencial com mielodisplasia e outras doenças), em pacientes que não apresentam boa resposta ao tratamento e antes da esplenectomia.[22] Alguns autores recomendam a realização de mielograma antes de se iniciar corticosteroides. Recomenda-se realizar testes para infecção pelo

Tabela 2 - Classificação das doenças associadas à plaquetopenia de acordo com mecanismo fisiopatológico

Mecanismo	Doenças
1. Diminuição da produção	
1.1. Hipoplasia de células precursoras	Anemia aplástica, síndrome de Wiskott-Aldrich, anomalia de May-Heglin, síndrome de plaquetopenia com ausência de rádio, dano medular por drogas (cloranfenicol, cotrimoxazol, fenilbutazona, penicilamina), radiação, álcool, infecção, produtos químicos (benzeno)
1.2. Substituição do tecido mieloide	Leucemias, mieloma múltiplo, tumores metastáticos (próstata, mama, linfoma)
2. Aumento de destruição 2.1. Doenças imunes	Causas primárias: PTI, PTT (alguns casos) Causas secundárias: câncer (leucemia linfática crônica, linfoma, doenças autoimunes), drogas (fenacetina, sais de ouro, rifampicina, derivados da sulfa, penicilina, trimetroprin, diazepan, valproato de sódio, acetazolamida, tiazídicos, furosemida, clorpropramida, tolbutamida, digitoxina, metildopa, heparina, quinina/quinidina), infecções (mononucleose infecciosa, citomegalovirose, infecção pelo HIV)
2.2. Doenças não imunes	Doenças caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia (PTT, SHU, malária, CIVD, hemagioma cavernoso), septicemia, hemoglobinúria paroxística noturna
3. Trombopoiese ineficaz	Deficiência de folato ou vitamina B12 mielodisplasias
4. Problema de distribuição	Hiperesplenismo
5. Problema dilucional	Transfusão maciça

PTI: púrpura trombocitopênica idiopática; PTT: púrpura trombocitopênica trombótica; CIVD: coagulação intravascular disseminada; SHU: síndrome hemolítico urêmica

vírus da hepatite C e HIV. Na PTI, a medula é normal, podendo haver aumento do número de megacariócitos, assim como megacariócitos imaturos em número variável. O tratamento da PTI em adultos depende da gravidade da plaquetopenia e do sangramento. Pacientes assintomáticos com contagem plaquetária maior que 30.000-40.000/mm^3 podem ser acompanhados clinicamente com contagem periódica de plaquetas (semanal ou quinzenal). Em caso de sangramento e/ou contagem plaquetária menor que 20.000/mm^3, deve-se iniciar prednisona, 1 mg/kg/dia por 3-4 semanas até resposta ou aparecimento de efeitos colaterais, devendo a dose ser reduzida lentamente até sua retirada. Cerca de 80% dos pacientes apresentam resposta após duas a três semanas de tratamento, embora a maioria dos pacientes apresentem recidiva com redução da dose.[22] O uso de imunoglobulina venosa (IGV, 1 g/kg/dia durante 2-3 dias) é indicado nos casos de sangramento ativo ou pré-operatório, uma vez que a elevação das plaquetas é rápida, entre três e cinco dias. Entretanto, o tratamento com imunoglobulina é oneroso e a resposta é transitória. A esplenectomia leva a remissão a cerca de 60% dos casos.[23] Outros tratamentos podem ser utilizados em caso de não resposta à esplenectomia, tais como, danazol, dexametasona, vincristina, azatioprina e ciclofosfamida. Infusão de IGV antiD em altas doses para pacientes Rh positivo com PTI tem sido utilizada, embora estudos recentes tenham demonstrado ocorrência de CIVD e hemólise aguda como complicações raras, mas potencialmente graves.

DOENÇAS CARACTERIZADAS POR ANEMIA MICROANGIOPÁTICA E PLAQUETOPENIA

Púrpura trombocitopênica trombótica

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma síndrome hemorrágica grave caracterizada por cinco sinais clássicos: anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, alterações neurológicas, febre e disfunção renal. É doença rara, mais comum em mulheres (relação de 3:2), porém sem diferença racial. A doença acomete indivíduos em todas as idades, sendo, porém, mais frequente na quarta década de vida.[24]

A PTT é uma doença microvascular que poupa as vênulas, mas acomete arteríolas e capilares. As lesões vasculares são caracterizadas por semioclusões por microtrombos constituídos por plaquetas e fibrina. A passagem do sangue pelos vasos parcialmente ocluídos induz ao dano das hemácias, originando células fragmentadas (anemia microangiopática). Até muito recentemente, a fisiopatologia dessa doença era desconhecida. Porém, trabalhos recentes demonstram defeito no processamento dos multímeros de alto peso molecular do FVW. Em condições fisiológicas, esses multímeros são clivados por uma proteína conhecida como protease clivadora do FVW ou ADAMTS13.[25] 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 e levam à hiperagregação plaquetária, trombose e oclusão vascular.[25]

Anemia microangiopática e plaquetopenia sem outra causa clínica aparente devem levantar a suspeita de PTT.[26] A plaquetopenia é o sinal mais comum, sendo, em geral, sua contagem menor que 20.000/mm^3. 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 lática, bilirrubina indireta e 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. Febre é comum, assim como sintomas gripais, dores abdominais, articulares e musculares. O quadro neurológico é marcante, podendo se manifestar com confusão mental, cefaleia, alterações visuais, convulsões, sinais focais de origem motora-sensorial e coma. O comprometimento renal ocorre em 80-90% dos casos, manifestando principalmente com hematúria macroscópica associada ou não à proteinúria, podendo chegar à insuficiência renal aguda.[26]

O principal diagnóstico diferencial da PTT é com a síndrome hemolítico urêmica, mas deve incluir tam-

bém CIVD, septicemia, síndrome HELLP (doença da gravidez caracterizada por hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), síndrome antifosfolípide, síndrome de Evans (plaquetopenia e anemia autoimunes), plaquetopenia da gravidez, púrpura trombocitopênica idiopática, LES e outras colagenoses.[27]

A mortalidade relacionada ao TPP teve extraordinário declínio, de aproximadamente 95 para 20% ou menos com a introdução da plasmaférese.[28] Essa terapia deve ser realizada o mais rapidamente possível após o diagnóstico, uma vez que a demora na instituição do tratamento relaciona-se a um prognóstico pior. A plasmaférese deve ser realizada diariamente a partir da troca de 40 ml/kg de plasma até a resolução da plaquetopenia, complicações neurológicas, normalização da LDH e da hemoglobina. Após a melhora dos parâmetros citados, a plasmaférese deve ser estendida por 1-2 semanas adicionais. As complicações da plasmaférese podem relacionar-se a toxicidade pelo citrato (parestesia, vômito, câimbras ou tetania) ou a reposição de plasma (febre, hipotensão, broncoespasmo, arritmias, entre outras). Caso o acesso à plasmaférese seja restrito ou haja atraso na instituição da mesma, deve-se proceder à infusão de plasma fresco congelado, que por si só pode trazer algum benefício. É importante ressaltar que até 1/3 dos pacientes submetidos à plasmaférese apresenta recaída após o tratamento inicial.[26]

Apesar da plaquetopenia, a transfusão de plaquetas é contraindicada na PTT, uma vez que leva à deterioração do quadro clínico. Da mesma forma, o uso de desmopressina está também contraindicado. O uso de outras medidas terapêuticas tais como corticoides, imunoglobulina intravenosa, vincristina, ciclofosfamida, anticorpo monoclonal antiCD20 e esplenectomia é reservado para os casos refratários e/ou não responsivos à plasmaférese. O tratamento específico das complicações torna-se necessário, tais como transfusão de hemácias caso haja anemia sintomática e/ou grave, diálise para tratamento da insuficiência renal aguda e anticonvulsivante para as convulsões.[27]

Síndrome hemolítico-urêmica

A SHU é caracterizada por quadro de anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal aguda, hipertensão e plaquetopenia leve a moderada.[26,27] É mais comum em crianças, sendo rara em adultos. Em crianças, a principal causa relaciona-se à infecção por *E.coli* produtora de toxinas, embora outras bactérias possam também estar relacionadas. Em adultos, a maioria dos casos é idiopática, embora a forma hereditária, assim como os casos esporádicos, esteja relacionada à deficiência de fator H. Em mulheres, a SHU ocorre em associação com o uso de anticoncepcionais orais e no período pós-parto. O uso de famotidina, quinina, ticlopidina, mitomicina-C e cisplatina pode levar a quadro semelhante ao de SHU. O principal diagnóstico diferencial é com a PTT. Nesta, o quadro neurológico e a plaquetopenia são proeminentes, com menos comprometimento renal e hipertensão, característicos da SHU. A plasmaférese é indicada para os casos não relacionados à infecção, embora a resposta seja pior que para PTT, com recaída em 30-80% dos casos.[26,27]

Coagulação intravascular disseminada

A síndrome de CIVD, também conhecida como coagulopatia de consumo, decorre da deposição intravascular disseminada de fibrina com consumo dos fatores da coagulação e plaquetas. É consequência de condições clínicas associadas à liberação de material pró-coagulante na circulação e/ou que provoque o dano endotelial ou agregação plaquetária[29] (Tabela 3).

Tabela 3 - Condições clínicas associadas à coagulação intravascular disseminada

Classificação	Condição clínica
Infecções	Septicemia por bactérias gram-negativas, gram-positivas (mais raro) ou meningococo Aborto séptico e septicemia por *Clostridium welchii* Malária grave por *Plasmodium falciparum* Infecção viral ("*purpura fulminans*")
Doenças malignas	Adenocarcinomas secretores de mucina do trato gastrointestinal Carcinoma pancreático Leucemia promielocítica aguda
Reações de hipersensibilidade	Anafilaxia Transfusão de sangue incompatível
Complicações obstétricas	Eclâmpsia Placenta retida Embolia por líquido amniótico Feto morto retido
Dano tissular	Pós-operatório Trauma
Outras causas	Insuficiência hepática Pancreatite aguda Envenenamento por cobras e outros invertebrados Grandes queimados Hipóxia aguda Hipotermia Malformações vasculares (síndrome de Kasabach-Merritt) Síndrome da angústia respiratória do adulto Embolia gordurosa

A entrada de material pró-coagulante na circulação ativa o processo de coagulação, com geração de trombina e subsequente deposição disseminada de trombos ricos em plaquetas e fibrina. Na maioria das vezes, o estímulo pró-coagulante é o fator tissular, lipoproteína normalmente não exposta ao sangue. Na CIVD, o fator tissular entra em contato com o sangue a partir de sua exposição consequente ao dano endotelial, por produção pelas células malignas ou expressão na superfície dos monócitos e células endoteliais por mediadores inflamatórios. Na CIVD aguda, não compensada, os fatores da coagulação e as plaquetas são consumidos em velocidade maior que a capacidade da sua produção. A formação aumentada de fibrina estimula a fibrinólise secundária, que se dá pela ação da plasmina. Esta digere a fibrina e o fibrinogênio, originando PDF e dímeros D. Os PDFs são anticoagulantes potentes e contribuem, assim, para as manifestações hemorrágicas da CIVD. A deposição de fibrina intravascular causa fragmentação das hemácias e anemia microangiopática. A trombose microvascular leva vários tecidos ao comprometimento do aporte sanguíneo e múltiplos órgãos à falência.[29]

As apresentações clínicas variam entre síndrome hemorrágica aguda fulminante e quadro menos grave, subagudo ou crônico. Sangramento é o sinal mais comum na CIVD aguda não compensada, podendo estar limitado aos locais de intervenção ou ser disseminado (equimoses, sangramento mucoso e por orifícios). Gangrena de extremidades, necrose hemorrágica da pele ou *purpura fulminans* podem também estar presentes.

O diagnóstico da CIVD aguda grave não é difícil. Os testes de TTPA, TP e TT encontram-se prolongados e a contagem de plaquetas reduzida.[29] Os níveis de PDF encontram-se elevados. A hematoscopia pode revelar hemácias fragmentadas. Formas crônicas ou compensadas de CIVD são de diagnóstico mais difícil. Neste caso, as alterações no TP e PDF são mais sensíveis que o TTPA e a contagem de plaquetas. A compensação da CIVD crônica a partir da produção exagerada de fatores da coagulação pode levar à redução do TP, TTP e/ou trombocitose. O principal diagnóstico diferencial da CIVD é com a coagulopatia da insuficiência hepática, além de SHU, PTT e fibrinólise primária.

O tratamento da CIVD requer o diagnóstico preciso da condição subjacente. Em pacientes assintomáticos com doença autolimitada, o tratamento não é indicado. Em pacientes graves, suporte hemodinâmico deve ser instituído. Em casos de risco de sangramento ou sangramento ativo, deve-se administrar concentrados de plaquetas (uma unidade para cada 10 kg de peso) e plasma fresco congelado (10 a 15 ml/kg, máximo de seis unidades em 24 horas) para repor os fatores da coagulação.[29] Em pacientes com hipofibrinogenemia grave, transfusão de crioprecipitado é indicada (uma unidade de crioprecipitado para cada 5 kg de peso aumenta pelo menos 75 mg/dl de fibrinogênio). A heparina é indicada quando o quadro clínico da CIVD é dominado por fenômenos trombóticos e, em casos de câncer, malformações vasculares e feto morto retido. Agentes antifibrinolíticos são contraindicados na CIVD, uma vez que podem precipitar fenômenos trombóticos.

Outras causas de plaquetopenia

A **plaquetopenia associada a algumas infecções virais e por protozoários** é mediada por imunocomplexos. O aumento de imunoglobulinas G ligadas às plaquetas nas infecções virais provavelmente reflete a deposição de imunocomplexos na membrana plaquetária. Na infecção pelo vírus *HIV*, a plaquetopenia é comum, podendo anteceder o quadro de SIDA. Neste caso, além do componente autoimune, a plaquetopenia pode também decorrer de deficiência de produção e do uso de medicamentos supressores para tratar a doença ou infecções. O tratamento pode ser complicado em plaquetopenias graves, uma vez que o uso de corticoide e esplenectomia pode reduzir ainda mais a imunidade do paciente. O uso de zidovudina pode resultar em elevação da contagem de plaquetas. Nos casos de sangramento agudo e grave indica-se o uso de imunoglobulina venosa.

A **plaquetopenia imune por uso de drogas** é comum e a contagem de plaquetas retorna ao normal após alguns dias de suspensão da droga, não sendo indicado o uso de corticosteroides. A plaquetopenia induzida pela heparina (PIH) resulta do desenvolvimento de anticorpos contra o complexo heparina-fator plaquetário 4, sendo este componente dos grânulos α com grande afinidade pela heparina. A incidência de PIH é de 0,2-5% dos pacientes expostos à heparina por mais de quatro dias. Os pacientes podem apresentar fenômenos trombóticos arteriais ou venosos. A contagem de plaquetas reduz-se gradualmente após os primeiros 5-10 dias de início da

heparina e regride alguns dias após a suspensão da mesma. O tratamento inclui a suspensão imediata da heparina e a substituição da anticoagulação pelos inibidores diretos da trombina, lepirudina e argatroban ou fondaparinux ou danaparoide.

A **púrpura pós-transfusional** (PPT) é caracterizada pelo desenvolvimento de plaquetopenia entre quatro e 11 dias após transfusão de sangue. A PPT decorre de aloimunização a aloantígenos plaquetários (HPA) presentes nas plaquetas transfundidas e ausentes nas plaquetas do receptor. A púrpura pode ser grave e as plaquetas podem atingir níveis tão baixos quanto 10.000/mm^3. Mais frequentemente, a doença é autolimitada e a contagem plaquetária retorna ao normal espontaneamente. As manifestações mais comuns são sangramentos cutâneos, melena e hematúria com duração média de 4-12 dias. O tratamento envolve uso de corticosteroide, imunoglobulina e plasmaférese.

O **hipersesplenismo** é uma causa comum de plaquetopenia, decorrente da sequestração de plaquetas no baço, que se encontra aumentado. A plaquetopenia, neste caso, é resultante de condições clínicas que podem levar a esplenomegalias volumosas, tais como esquistossomose e cirrose hepática com hipertensão portal, doença de Gaucher, linfoma e calazar. Em geral, outros achados laboratoriais, tais como leucopenia, anemia ou pancitopenia podem estar presentes.

A **plaquetopenia dilucional** acontece quando grande quantidade de sangue total e/ou concentrado de hemácias é transfundido. Alguns autores recomendam transfusão de plaquetas para cada 10 unidades de sangue total ou concentrado de hemácias transfundido.

Defeitos plaquetários: plaquetopatias

Doenças hemorrágicas podem advir de plaquetopatias, devido a defeito na sua função. As plaquetopatias podem ser de origem hereditária ou adquirida, sendo esta bem mais comum. As plaquetopatias podem fazer parte do quadro de diversas entidades clínicas, sendo seu mecanismo fisiopatológico, em geral, malcompreendido nessas situações. A Tabela 4 lista as causas mais comuns de plaquetopatia adquirida, mecanismo fisiopatológico, manifestações clínicas e tratamento.

As plaquetopatias hereditárias são mais raras, podendo ser devidas a defeitos plaquetários de membrana – **trombastenia de Glanzmann** (TG) e **síndrome de Bernard-Soulier** (SBS) – ou a defeito de transdução ou secreção de grânulos.

A TG é uma doença hemorrágica, em geral grave, de caráter autossômico recessivo. Rara em nosso meio, mas comum em populações com alta taxa de casamentos consanguíneos, a TG decorre de mutações nos genes que codificam as GPIIb ou GPIIIa. A falta da GPIIb/IIIa nas plaquetas impede a sua ligação ao fibrinogênio, principal proteína responsável pela agregação plaquetária.[30] Os sangramentos são registrados somente em pacientes homozigotos, sendo os heterozigotos assintomáticos. As hemorragias mais comuns são cutâneo-mucosas, principalmente púrpuras, epistaxe, gengivorragia e menorragia, podendo ser de gravidade variável. Situações de risco potencial incluem sangramento excessivo na menarca e no parto. Na TG, a adesão plaquetária é normal, mas a agregação plaquetária é tipicamente ausente em resposta a quase todos os agonistas, incluindo ADP, adrenalina, colágeno e trombina. A resposta à ristocetina é normal. A prova de retração do coágulo pode estar reduzida ou ausente e o TS aumentado. A contagem de plaquetas é normal. A agregação plaquetária, ausente em resposta a todos os agonistas, é patognomônico de TG e a retração do coágulo reduzida ou ausente é raramente observada em outras doenças.[8] A citometria de glicoproteínas plaquetárias é útil para confirmação do diagnóstico. Sangramentos locais, tais como epistaxe e gengivorragia, devem ser inicialmente tratados com medidas locais. Menorragia pode ser um problema constante, sendo necessário uso de contraceptivos por tempo indeterminado. A transfusão de plaquetas deve ser realizada antes de qualquer cirurgia até a cicatrização completa, independentemente da história hemorrágica do paciente, assim como durante o parto e por pelo menos uma semana no pós-parto. Recentemente, o concentrado de fator VII ativado recombinante foi licenciado para o tratamento de hemorragias na TG, com resultados satisfatórios.[31]

A SBS é uma doença hemorrágica rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por sangramentos cutâneo-mucosos de gravidade variável. A doença decorre de defeito genético em qualquer um dos três genes (GPIbα, β ou GPIX) que codificam a proteína GPIb-IX. Na SBS, a adesão plaquetária é reduzida, assim como sua ligação ao FVW. A existência de plaquetas gigantes é achado característico da doença, acompanhado por plaquetopenia de gravidade variável, entre 20.000/mm^3 e contagem próxima do

normal. O TS é prolongado, mas a agregação diante de ADP, colágeno e adrenalina é normal. O tratamento é semelhante ao da TG.[30]

Os **distúrbios de armazenamento plaquetário** são doenças de herança autossômica dominante, oriundas de provável formação anormal de grânulos nos megacariócitos. Os grânulos - α ou densos – encontram-se reduzidos em número e conteúdo nas plaquetas. A **deficiência de grânulos α** é uma doença rara, também conhecida como síndrome da plaqueta cinza, pois a falta desses grânulos confere às plaquetas uma coloração acinzentada.[30] Os grânulos α armazenam fibrinogênio, FVW, β-tromboglobulina, fator plaquetário 4 e outros fatores da coagulação. É doença caracterizada por sangramentos durante a infância, macroplaquetas, baixa resposta à trombina e, às vezes, plaquetopenia leve. A **deficiência de grânulos densos** (δ) é doença mais comum que

Tabela 4 - Principais causas de plaquetopatia adquirida, fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento

Condição clínica	Fisiopatologia	Manifestações clínicas	Tratamento
Doenças mieloproliferativas*	Produção resultante de clone anormal; ativação plaquetária aumentada *in vivo*	Trombose (arterial e venosa) e hemorragia, sendo a primeira mais comum; menos comum em LMC. Sangramento mucocutâneo	Tratar doença de base; plaquetaférese mediante trombose ou hemorragia com risco de morte; AAS se trombose arterial, mas relativamente contraindicada se sangramento prévio ou plaquetas >1.5 milhões/mm3.
Uremia	Redução da agregação e ativação plaquetárias	Sangramento mucocutâneo	Doses baixas de estrógeno, desmopressina ou crioprecipitado. Transfusão de plaquetas, em geral, não é eficaz.
Leucemias agudas e mielodisplasias	Sangramento principalmente devido à plaquetopenia; agregação reduzida com ADP, adrenalina e colágeno; displasia de megacariócitos	Hemorragia	Transfusão de plaquetas
Disproteinemias	Redução da agregação plaquetária, hiperviscosidade, deposição de substância amiloide nos vasos	Hemorragia	Tratar a doença de base, em geral, com quimioterapia. Reduzir os níveis da paraproteína com plasmaférese em eventos hemorrágicos agudos
Doença de von Willebrand adquirida	Aumento do TS, redução do FVIII: C e FVW	Hemorragia	Tratar a doença de base. Desmopressina em caso de sangramento. Imunossupressão
Trombastenia de Glanzmann adquirida	Autoanticorpo que inibe a função da GPIIb-IIIa (mieloma múltiplo, sindrome Evans); produção deficiente de GPIIb--IIIa por anormalidade somática do cromossomo 17 (leucemia promielocítica)	Hemorragia	Transfusão de plaquetas
Drogas			
AAS	Inibe agregação e secreção de ADP, adrenalina e colágeno. Inibição da cicloxigenase (irreversível)	Hemorragia, principalmente do TGI	Transfusão de plaquetas; DDAVP. Suspender AAS 7-10 dias antes de cirurgias
AINES	Inibição da cicloxigenase (curta e reversível)	Hemorragia, principalmente do TGI (variável conforme diferentes preparações)	Transfusão de plaquetas
Antagonistas dos receptores de ADP: Ticlopidina e clopidrogrel	Inibição da ligação ao ADP	Hemorragia	Suspender droga 7-10 dias antes de cirurgia
Antagonistas dos receptores de GpIIb-IIIa: abciximab, eptifibibatide, tirofiban	Inibe ligação das plaquetas ao fibrinogênio e reduz agregação plaquetária	Hemorragia	Transfusão de plaquetas
Antibióticos: betalactâmicos, nitrofurantoína, cloroquina	Inibição da resposta à agregação plaquetária por vários mecanismos	Hemorragia (com doses altas)	Suspender droga
Outras drogas cardiovasculares: propranolol, heparina, agentes trombolíticos, drogas psicotrópicas	Efeitos diversos	Hemorragia (agentes trombolíticos, heparina)	Variável conforme a droga

*Inclui trombocitemia essencial, policitemia vera, metaplasia mieloide agnogênica e leucemia mieloide crônica.
Abreviações: AAS, ácido acetilsalicílico; AINES, anti-inflamatório não hormonal; TGI, trato gastrointestinal.

pode se apresentar isoladamente ou em associação com outras doenças congênitas, tais como síndrome de Wiskott-Aldrich (síndrome caracterizada por microplaquetopenia, eczema e susceptibilidade para infecções bacterianas), síndrome de plaquetopenia com ausência de rádio, síndrome da plaqueta cinza e albinismo óculo-cutâneo.[30] Quando associada à última, é denominada síndrome de Hermansky-Pudlak. Os grânulos densos abrigam serotonina e ADP, cuja falta leva à redução da agregação plaquetária com ausência da segunda onda de agregação. As manifestações hemorrágicas variam de leve a grave.

Defeitos vasculares

Os defeitos vasculares compreendem um grupo heterogêneo de doenças cujas anormalidades se encontram nos vasos ou no tecido conjuntivo perivascular. Os sangramentos são, em sua maioria, de menos gravidade. O sinal mais comum dos defeitos vasculares é o sangramento de pele, sob forma de petéquias, equimoses ou ambas. As coagulopatias devem ser excluídas a partir da realização de TP, TPPA, TT e dosagem de fibrinogênio e as doenças plaquetárias pelo TS ou outro teste para avaliar função plaquetária. Os testes laboratoriais para diagnóstico de DVW devem também ser realizados. Na maioria dos casos, em pacientes com doenças vasculares, esses testes são normais.

De acordo com sua origem, as doenças vasculares podem ser classificadas em congênitas ou adquiridas.

Doenças vasculares congênitas

Hemangiomas, em geral, não se associam a sangramento, exceto se bastante extensos ou na **síndrome de Kassabach-Merritt**. Neste caso, hemangioma gigante de evolução rápida em órgão(s) interno(s) pode levar à coagulopatia de consumo (plaquetopenia, baixos níveis de fatores V e VIII e níveis elevados de PDF). A fisiopatologia dessa coagulopatia não é conhecida, embora pareça estar ligada à estase de sangue dentro dos vasos tortuosos do hemangioma. O tratamento do hemangioma pode ser realizado a partir de ressecção cirúrgica, embolização dirigida por cateter, radiação local, corticosteroide ou interferon.

A **telangiectasia hemorrágica hereditária** (THH) ou **doença de Osler-Weber-Rendu** é a causa mais comum de sangramento vascular de origem hereditária, com prevalência estimada de um caso para cada 5.000-8.000 indivíduos. É herdada como caráter autossômico dominante em decorrência de mutações em dois genes, endoglina e ALK-1, designando dois subtipos da doença, THH1 e THH2, respectivamente.[32] Os dois genes, endoglina e ALK-1, codificam proteínas, que são expressas no endotélio vascular. A THH caracteriza-se por múltiplas telangiectasias em pele, trato respiratório e gastrointestinal, que, friáveis, podem levar a epistaxe e hemorragia gastrointestinal. Esta é a causa de mortalidade em aproximadamente 15% dos pacientes e de anemia ferropriva na maioria dos acometidos. Malformações artério-venosas podem ocorrer nos pulmões e cérebro, além de outros órgãos. A função plaquetária e o TS são normais. Não há tratamento específico, embora, em alguns casos, esteja indicada ressecção cirúrgica ou embolização.[32] O uso de conjugados de estrógeno/progesterona, assim como de antifibrinolíticos, não é consenso entre especialistas. O prognóstico em geral é bom.

As **doenças do tecido conjuntivo**, tais como **síndrome de Erlos-Danlos**, **osteogênese imperfeita** e **pseudoxantoma elástico**, podem se apresentar com sangramento devido a anormalidades genéticas em glicoproteínas estruturais constituintes da parede vascular, resultando em fragilidade vascular por enfraquecimento da parede dos vasos.[33] A intensidade do sangramento pode variar de equimoses a sangramento para órgãos internos devido à ruptura de vasos e órgãos. Os pacientes acometidos por essas doenças apresentam, em geral, outros achados clínicos.[33]

Doenças vasculares adquiridas

A **púrpura de Henoch-Schönlein** (PHS) é um dos componentes de vasculite sistêmica causada por deposição de imunoglobulina A e complemento na pele. Rara em adultos, é geralmente precedida por infecção, apresentando-se como púrpura palpável simétrica principalmente em nádegas e face extensora de membros inferiores. O paciente pode, ainda, apresentar dor abdominal, melena, hematúria e artralgias. Pode haver envolvimento renal (glomerulonefrite) e hipertensão em alguns casos, sendo, em geral, autolimitados. Na maioria dos casos, a PHS apresenta remissão espontânea em 1-2 meses. A corticoterapia

pode ser utilizada em casos de dor abdominal refratária ou nos casos com acometimento renal.

A **deficiência de vitamina C** ou **escorbuto** pode levar a sangramento por defeito na formação do colágeno. Sangramentos podem acometer qualquer tecido, mais frequentemente na pele dos membros inferiores, gengiva, subperiósteo e músculos.

A **amiloidose** é doença sistêmica caracterizada pela deposição de substância amiloide em diversas partes do corpo. Ela pode cursar com sangramento anormal devido à deposição de substância amiloide em pele e tecido subcutâneo, resultando em fragilidade vascular.

Crioglobulinemia e **hiperglobulinemia benigna** (púrpura de Waldenström) podem estar associadas a sangramento devido à obstrução do fluxo vascular por crioprecipitados ou vasculite leucocitoclástica associada a imunocomplexos.

O **uso de corticosteroides** e a **síndrome de Cushing** podem levar a sangramento, mais comumente em pele e extremidades, devido a defeito na estrutura da matriz perivascular.

A **púrpura simples** manifesta-se com equimoses em extremidades, mais comumente em crianças e mulheres jovens. Outros sangramentos são ausentes e os testes de hemostasia são normais.

A **síndrome de Gardner-Diamond**, também conhecida como **sensibilização autoeritrocitária**, é caracterizada pela presença de púrpura em qualquer local do corpo, precedida por sensação de queimação e dor.[34] É constatada quase que exclusivamente em mulheres, em geral, com história de estresse ou problema emocional. O teste diagnóstico revela a formação de grandes equimoses dentro de 24-48 horas no local de infusão subcutânea de 0,1 microlitros de sangue ou hemácias da própria paciente. Os testes de rotina de hemostasia são normais, embora existam relatos de associação com anormalidades da função plaquetária.[34]

A **púrpura fictícia** é uma púrpura mecânica, frequentemente causada por sucção induzida pelo próprio paciente. Alguns casos permanecem sem diagnóstico por bastante tempo, requerendo extensa propedêutica antes de ser diagnosticada.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS DEVIDO A DOENÇAS SISTÊMICAS

A maioria das doenças sistêmicas com manifestações hemorrágicas foi descrita nas sessões anteriores.

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática pode alterar o processo da coagulação de diversas formas (Tabela 5). O fígado é fundamental para a hemostasia, sendo o principal órgão de síntese dos fatores da coagulação (todos, exceto o FVW), das proteínas anticoagulantes naturais (proteínas C e S) e de proteínas relacionadas à fibrinólise. As principais complicações hemorrágicas em pacientes com insuficiência hepática são resultantes de hipertensão portal, tais como sangramento de varizes esofagianas e gastrite hemorrágica por gastropatia congestiva (ambas causa de morte em cerca de 20% dos pacientes). Cerca de 1/3 das mortes relacionadas ao transplante de fígado se relaciona à hemorragia perioperatória. Em geral, TP e TTP encontram-se prolongados na doença hepática avançada e as plaquetas em número normal ou reduzido. O TP é o teste mais sensível nas fases iniciais da doença. O tratamento do sangramento ativo deve ser realizado por infusão de plasma fresco congelado (10-15 ml/kg até de 8/8 horas), que contém todos os fatores da coagulação, inclusive os fatores lábeis, FV e FVIII. A transfusão de plaquetas (1 unidade para cada 10 kg) pode ser realizada, embora seja pouco eficaz quando a plaquetopenia é resultante de hiperesplenismo. Nos casos de colestase, pode haver melhora dos parâmetros hemostáticos após administração parenteral de vitamina K (10 mg, endovenosa), apesar de não ser eficaz nos casos de dano hepatocelular significativo. O uso de complexo protrombínico deve ser realizado com cautela devido ao risco aumentado de trombose.

Tabela 5 - Fatores associados à hemorragia na insuficiência hepática

Anormalidades da coagulação	Redução da síntese de fatores da coagulação Redução da gama-carboxilação dos fatores dependentes da vitamina k (II, VII, IX e X) Disfibrinogenemia Coagulação intravascular disseminada Aumento da atividade fibrinolítica
Anormalidades das plaquetas	Plaquetopenia por hiperesplenismo Deficiência de folato Efeito tóxico direto do álcool Disfunção plaquetária
Anormalidades anatômicas	Varizes de esôfago Gastrite hemorrágica (gastropatia congestiva)

Uremia

A uremia altera a função plaquetária provavelmente devido ao acúmulo de metabólitos não excretados. Tanto a adesão quanto a agregação e ativação pla-

quetárias tornam-se deficientes. Pode também haver plaquetopenia, que tende a ser leve. O TP e TTPA são normais e o TS aumentado. O sangramento é caracteristicamente mucocutâneo e de leve intensidade. Contudo, hemorragias mais graves em pacientes com uremia devem levantar a possibilidade de outras causas. Quando o sangramento é consequente à uremia, ele tende a melhorar após a diálise. Caso não haja melhora e o TS continue aumentado, pode-se tentar doses baixas de estrógeno, cloridrato de desmopressina (0,3 microgramas/kg uma vez ao dia por 2-3 dias) ou crioprecipitado (uma bolsa para cada 5 kg de peso). Transfusão de plaquetas, em geral, não é eficaz.

Deficiência de vitamina K

A vitamina K atua como cofator na reação de gama-carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico presentes no domínio GLA dos fatores pró-coagulantes II, VII, IX e X, e anticoagulantes, proteínas C e S. O processo de gama-carboxilação é fundamental para que essas proteínas sejam funcionalmente ativas. As principais fontes de vitamina K são a dieta e síntese da vitamina pela flora bacteriana do intestino. A vitamina K é absorvida principalmente no íleo e requer sais biliares. A deficiência de vitamina K pode ser devida à má-absorção de vitaminas lipossolúveis secundária a processo de icterícia obstrutiva ou doenças do intestino, tais como síndrome do intestino curto, doença de Crohn, retocolite ulcerativa e doença celíaca. Deficiências nutricionais isoladas raramente causam deficiência de vitamina K, a não ser que haja coexistência de má-absorção e/ou esterilização da flora intestinal. Essa situação pode ocorrer em pacientes graves, mantidos em unidades de terapia intensiva em uso de antibióticos de amplo espectro. A deficiência pode ainda ocorrer em pacientes em uso de nutrição parenteral sem suplementação com vitamina K. A correção da deficiência de vitamina K pode ser realizada com reposição oral ou parenteral (2-10 mg, subcutâneo ou endovenosa) em caso de má-absorção.

Septicemia

A septicemia, principalmente por bactérias gram-negativas, leva à destruição de plaquetas. O mecanismo deve-se, provavelmente, à ligação dos complexos imunes das bactérias às plaquetas, podendo ocasionar plaquetopenia grave.

COAGULOPATIAS DEVIDO À ANTICOAGULAÇÃO

As coagulopatias devido à anticoagulação são atribuídas ao uso dos anticoagulantes tais como warfarina e heparina.[35] A hemorragia é uma das maiores complicações do uso da warfarina, quase 3% por ano. O risco de sangramento é geralmente mais alto em idosos acima de 65 anos, em indivíduos que fazem uso concomitante de medicação antiplaquetária ou anti-inflamatória e naqueles que apresentam doenças coexistentes (principalmente câncer, insuficiência renal, diabetes, úlcera péptica e doença cérebro-vascular). O risco de sangramento é inversamente proporcional ao tempo de uso da anticoagulação oral, sendo mais alto quando o RNI ultrapassa 5. É importante ressaltar que várias drogas interagem com a warfarina e que qualquer alteração na dosagem daquelas deve ser acompanhada por determinação laboratorial do RNI. Para listagem completa das diversas drogas que interagem com a warfarina.[36] A gravidade do sangramento é variável. Em casos de sangramento agudo grave devido ao uso da warfarina com qualquer nível de RNI deve-se administrar 10 mg de vitamina K1 por via endovenosa lentamente juntamente com 15 ml/kg de plasma fresco congelado ou 20-50 UI/kg de complexo protrombínico. No caso de sangramento menos grave, devem ser administrados 2 mg de vitamina K1 por via endovenosa lentamente e suspensão da warfarina por um a dois dias. No caso de elevação do RNI < 5 sem sangramento, a warfarina deve ser suspensa por um a dois dias. Caso ocorra elevação do RNI > 5 sem sangramento, a warfarina deve ser suspensa por um a dois dias associado ou não à administração de 2-5 mg de vitamina K por via oral.[36]

O efeito anticoagulante da heparina não fracionada (HNF) pode ser rapidamente neutralizado pelo uso do sulfato de protamina, estando este indicado para pacientes com sangramento de mais gravidade. A dose adequada de sulfato de protamina depende da dose da HNF, via administrada e o tempo decorrido desde a última dose. A dose máxima neutralizante, que é de 1 mg de sulfato de protamina para cada 100 U de HNF residual, deve ser administrada caso a injeção de HNF

tenha acontecido há minutos antes. O sulfato de protamina deve ser injetado lentamente para minimizar os efeitos de bradicardia e hipotensão. Dose superior a 50 mg é raramente necessária. A superdosagem do sulfato de protamina também pode causar hemorragia. A determinação seriada do TTPA é necessária para acompanhar a resposta ao tratamento.[35]

O sangramento resultante do uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) é incomum, a não ser que o paciente apresente insuficiência renal. Seus efeitos podem ser revertidos com o sulfato de protamina, embora a resposta seja imprevisível. A recomendação de doses deve seguir orientação dos fabricantes das diferentes marcas de HBPM.

TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

A transfusão de plaquetas pode ser indicada nos casos de plaquetopenias e/ou plaquetopatias. No caso daquelas, a transfusão somente é eficaz se a causa for produção diminuída. A transfusão é geralmente ineficaz quando a causa for devida à destruição periférica das plaquetas ou sequestração. Nas plaquetopatias, a transfusão é eficaz quando o sangramento advém de doenças funcionais das plaquetas, tais como TG, SBS, etc. Nestes casos, a transfusão deve ser indicada mediante hemorragias graves ou no preparo para cirurgias, uma vez que transfusões de repetição predispõem ao desenvolvimento de aloanticorpos. Previamente a cirurgias, a contagem de plaquetas deve ser superior a 50.000/mm^3 na maioria dos casos e superior a 100.000/mm^3 em caso de neurocirurgia, cirurgia oftalmológica e cirurgias com alto risco de sangramento como, por exemplo, cirurgia de próstata. A transfusão é menos eficaz quando vem de sangramento secundário a uremia, insuficiência hepática e devido a drogas ainda presentes na circulação. Nos casos de produção diminuída (anemia aplástica, leucemias, etc.), a contagem deve ser mantida acima de 10.000-20.000 plaquetas/mm^3. Para o paciente adulto de 70 kg, uma unidade de plaquetas eleva a contagem em cerca de 10.000/mm^3. Em geral, transfunde-se 1 unidade de plaqueta para cada 10 kg de peso (ou uma unidade se as plaquetas forem coletadas por aférese). As plaquetas transfundidas sobrevivem 24-48 horas, na dependência da doença de base. Recomenda-se que se faça a contagem de plaquetas 1-2 horas após transfusão para verificar resposta. Para pacientes que demandam transfusão crônica, é ideal que se transfundam plaquetas de um único doador a cada vez a partir de coleta por plaquetaférese, para redução do risco de aloimunização.

REFERÊNCIAS

1. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. Cell.1988; 53:505-518.
2. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation. Biochemistry. 1991; 30:10363-9.
3. Mann KG. Biochemistry and pathology of blood coagulation. Thromb Haemost. 1999; 82:165-74.
4. Dahlbäck B. Blood coagulation. Lancet. 2000; 355:1627-32.
5. Oldenburg J, Schwaab R. Molecular biology of blood coagulation. Semin Thromb Hemost. 2001; 27:313-24.
6. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA. Coagulation, inflammation, and apoptosis: different roles for protein S and the protein S–C4b binding protein complex. Blood. 2004; 103:1192-1201.
7. Soliman DE, Broadman LM. Coagulation Defects. Anesthesiology Clin. 2006; 24:549-78.
8. Montalvão S, Sternick G, Flores TR, Saraiva AS, Rezende SM. Manual de testes de hemostasia. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (No prelo)
9. Rick ME, Walsh CE, Key NS. Congenital bleeding disorders. Hematology. 2003:559-74. [Cited 2010 june 10]. Available from: http://physiology.elte.hu/gyakorlat/cikkek/Congenital% 20bleeding%20disorders.pdf
10. Antunes SV, Thomas S, Fujimoto DE, Vasconcelos RA, Oliveira M H C F, Daldegan MB, *et al*. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
11. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. J Thromb Haemost. 2003;1:1349-50.
12. Veiga MTA, Montalvão S, Rezende SM. Hemofilia Congênita e Inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
13. Villar A, Jimenez-Yuste V, Quintana M, Hernandez-Navarro F. The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents. Haemophilia. 2002; 8:189-93.
14. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica. 2003;88:94-108.
15. Sadler JE. A Revised Classification of von Willebrand Disease. Thromb Haemost. 1994; 71: 520-5.
16. Federici AB, Castaman G, Mannucci PM. For The Italian Association of Hemophilia Centers. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease In Italy. Haemophilia. 2002; 8:607-621.
17. Mazurier C, Rodeghiero F. Recommended abbreviations for von Willebrand factor and its activities: On behalf of the von Willebrand Factor Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001.

18. D'amico EA, Villaça PR, Rezende SM. Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de von Willebrand. Brasília: Ministério da Saúde; 2006
19. Rodeghiero F, Castaman G. Treatment of von Willebrand disease. Semin Hematol. 2005; 42:29-35.
20. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. Haemophilia. 2002; 8:308-21.
21. Bolton-Maggs PHB, Perry DJ, Chalmers A, Parapia LA, Wilde JT *et al*. The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia. 2004; 10:593-628
22. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2005; 106:2244-51.
23. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood. 2004; 104:2623-34.
24. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002; 347:589-600.
25. Brass L. vWF meets the ADAMTS family. Nature Med. 2001; 7:1177-8.
26. Mayer SA, Aledort LM. Thrombotic microangiopathy: differential diagnosis, pathophysiology and therapeutic strategies. Mt Sinai J Med. 2005; 72:166-75.
27. Nabhan C, Kwaan HC. Current concepts in the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematol Oncol Clin North Am. 2003; 17:177-99.
28. Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States - analysis of national mortality data, 1968-1991. Am J Hematol. 1995; 50:84-90.
29. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2007; 35:2191-5.
30. Handin RI. Inherited platelet disorders. Hematology. 2005: 396-401. [Cited 2010 Jan 20]. Available from: http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2005/1/396
31. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. Blood. 2005; 104:3858-64.
32. Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J. 2003; 79:18-24.
33. De Paepe A, Malfait F. Bleeding and bruising in patients with Ehlers-Danlos syndrome and other collagen vascular disorders. Br J Haematol. 2004; 127:491-500.
34. Uthman IW, Moukarbel GV, Salman SM, Salém ZM, Taher AT, Khalil IM. Autoerythrocyte sensitization (Gardner-Diamond) syndrome. Eur J Haematol. 2000; 65(2):144-7.
35. Levine MN, Raskob G, Landefeld S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest. 2001; 119:108S-21S.
36. Schulman S. Oral anticoagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ. Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.1777-92.