

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO
PRETO AC&T**

NATALIA ARAUJO VIEIRA

PLAQUETAS, UMA BREVE REVISÃO

Itapetininga-SP
2016

1. Introdução

As plaquetas, também denominadas trombócitos, são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue, formadas na medula óssea a partir dos megacariócitos, pertencentes à série hematopoiética. Constituem o principal elemento na obtenção da hemostasia. (DOMINIQUE, 2010)

Do total das plaquetas presentes no organismo humano, 70% encontram-se na circulação e 30% no baço, permanecendo na circulação durante uma média de dez dias, quando são retiradas pelas células reticulo endoteliais do baço e do fígado. (SILVA,2013)

O sistema hemostático é um conjunto de processos finamente regulados e com máxima eficiência, incluindo a parede vascular, as estruturas e os agentes vasoativos envolvidos na vasoconstrição e na vasodilatação, os fatores que levam à adesão e à agregação das plaquetas circulantes, formando o tampão hemostático e à ativação dos fatores da cascata de coagulação, que levam à formação de coágulos de fibrina. (DAHLBACK, 2000)

Na regeneração total do tecido danificado, os coágulos são subseqüentemente degradados pelo sistema fibrinolítico. Em situações em que qualquer componente desses mecanismos esteja alterado, a hemostasia é comprometida e o resultado pode ser tanto trombose como hemorragia.(DAVIE,1964)

Após a ocorrência de uma lesão vascular, três processos principais evitam a perda descontrolada de sangue: vasoconstrição, que limita o aporte de sangue para o local da lesão; agregação plaquetária, que, pela adesão, ativação e agregação das plaquetas circulantes, formam o primeiro tampão no local da lesão; e coagulação sanguínea, que, pela ativação sequencial de fatores presentes no plasma, forma o coágulo de fibrina responsável pela sustentação e forma do coágulo final. (BERGER ET AL, 2014)

2. Medicamentos que interferem na atividade plaquetária

O tratamento com interferon também pode causar trombocitopenia, que se desenvolve gradual e progressivamente ao longo das semanas.(Interferon,2004) A maioria dos casos de agranulocitose segundo o Internacional Agranulocytosis and Anemia Aplástica Study (IAAAS) aconteceu após o uso de drogas como tireostáticos, antiinflamatórios não esteroides, sulfonamidas, dipirona, entre outros (Hamerschlak et al., 2008)

A Quemicetina (cloranfenicol) pode provocar reações adversas, como depressão da medula óssea e discrasias sanguíneas graves e fatais (anemia aplástica, anemia hipoplástica, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia, leucopenia, entre outros) (QUEMICETINA, 2015)

A linezolida é um antimicrobiano com excelente eficácia contra cocos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. No entanto, uma grande preocupação com este antibiótico é sua segurança, especialmente quando utilizado por mais de quatro semanas. Os eventos adversos mais importantes são os distúrbios hematológicos, especialmente trombocitopenia e anemia (Gerson et al., 2002; Soriano et al., 2007)

As drogas contendo sulfa podem causar trombocitopenia. Existe uma forma em que ocorre grave redução da contagem de plaquetas algumas semanas após a ingestão da droga, com manifestações hemorrágicas (Lourenço, 2004)

Agentes antivirais também podem ser associados a alterações hematológicas graves. É possível citar, como exemplo, a trombocitopenia induzida por interferon- α -2a peguilado, em pacientes sob terapia com estes imunomoduladores para tratamento de hepatite C. A trombocitopenia moderada, resultante da supressão da medula óssea é um efeito adverso comum, embora também tenham sido relatadas, de forma mais rara, trombocitopenia severa, como trombocitopenia auto-imune e púrpura trombocitopênica trombótica (Li L.et al., 2010)

3. Distúrbios da função plaquetária

Os distúrbios da função plaquetária dão também denominadas trombocitopatias. As plaquetas desempenham o seu principal papel fisiológico na hemostasia, interrompendo o sangramento em pequenos vasos sanguíneos. As trombocitopatias podem ser congênicas, entretanto, são mais comumente adquiridas. Na maioria das trombocitopatias adquiridas, a contagem de plaquetas está normal. Em alguns distúrbios congênicos a contagem plaquetária também está reduzida. Deve-se suspeitar dos indivíduos que apresentam sangramento mucocutâneo recente ou durante toda a vida. Devido à apresentação semelhante das trombocitopatias e da maioria dos casos de doença de Von Willebrand, a pesquisa de ambas as condições deve ser iniciada simultaneamente.

➤ Distúrbios devido a deficiência dos fatores da coagulação

- Deficiência de fator XI

A deficiência de fator XI é, na maioria dos casos, um distúrbio hereditário autossômico recessivo. Já foram descritas mais de 100 mutações no gene do fator XI. Embora a deficiência de fator XI seja rara na população em geral, ela é comum em judeus asquenazes e em alguns grupos árabes. O sangramento é muito variável. Pacientes com deficiência leve de fator XI podem apresentar complicações hemorrágicas, e aqueles com deficiência grave podem não apresentar sangramento excessivo. Em geral, os pacientes homocigotos apresentam uma grave deficiência de fator XI, de <1 a 20%. Em geral, não está associada a hemorragia espontânea; entretanto esses indivíduos podem sofrer sangramento excessivo após lesão ou cirurgia, particularmente em áreas corporais com alta atividade fibrinolítica, como cirurgia dentária. (WILLIAMSON, 2013)

- Deficiência de fator XII

Fator de coagulação sanguíneo estável ativado pelo contato com a superfície subendotelial de um vaso sanguíneo lesado. Junto com a pré-caliceína, serve como o fator de contato que inicia a via intrínseca da coagulação sanguínea. A caliceína ativa o fator XII em XIIa. A deficiência do fator XII, também chamada de trato Hageman, leva à incidência elevada de distúrbios tromboembólicos. (CENTRO DE GENOMAS, 2015)

- Deficiência de fator XIII

A deficiência de fator XIII é uma condição rara, que leva à diálise hemorrágica de intensidade variável. É herdada como distúrbio autossômico.

Congênita : Varias mutações levam a deficiência de fator XIII. A maioria dos pacientes com deficiência de fator XIII não apresenta o fator no plasma e nas plaquetas. Na deficiência homocigota, os pacientes apresentam diátese hemorrágica grave. Nos casos mais graves ocorre sangramento do

cordão umbilical alguns dias após o nascimento e na heterozigota pode sofrer sangramento tardio e cicatrização deficiente de feridas.

Adquirida: Doença hepática, prematuridade, plasmocitoma, cirurgia, CID, leucemia promielocítica aguda e algumas leucemias crônicas etc.

- Doença de Von Willebrand

A doença, é um grupo heterogêneo de distúrbios qualitativos e quantitativos do fator de Von Willebrand, resultando em defeito hemostático. Nos casos graves, ocorre defeito de coagulação. Trata-se da diátese hemorrágica herdada mais freqüente, ocorrendo em até 1% da população caucasiana. O fator de Von Willebrand é sintetizado nas células endoteliais e nos megacariócitos liberado na forma de grande multímeros. Sofre a ação de uma metaloprotease, resultado na formação de multímeros de tamanho variável. Medeia a adesão das plaquetas por intermédio de um receptor plaquetário. Além disso, atua como transportador do fator VIII. A herança é autossômica recessiva na maioria dos casos.

✓ Quando suspeitar?

- Pacientes com história pessoal de sangramento das mucosas
- Mulheres com menorragia grave manifestando-se na menarca
- A obtenção de histórico familiar positiva de sangramento das mucosas é útil etc.

✓ Exames complementares:

- Devido à semelhança nas manifestações clínicas da doença de Von Willebrand e dos defeitos plaquetários, a investigação laboratorial para função plaquetária e Von Willebrand deve ser simultaneamente, exceto nos casos com história familiar definida
- Fator de Von Willebrand Ag
- Fator VIII coagulante
- O ensaio do cofator de ristocetina mede a atividade do fator de Von Willebrand
- Multímeros do fator de Von Willebrand uma vez estabelecido o diagnóstico. Úteis para determinar vários subtipos da doença
- Agradação plaquetária induzida pela ristocetina. Etc. (CHABNER, 2015)

➤ Hemofilia

A hemofilia A (deficiência de fator VIII) e a hemofilia B (deficiência de fator IX), anteriormente conhecida também como a doença de Christmas, são distúrbios hemorrágicos vitalícios, herdados como caráter recessivo ligado ao cromossomo X, limitados, portanto, quase que exclusivamente ao sexo masculino. A prevalência da hemofilia B é cerca de um décimo da hemofilia A

A hemofilia adquirida é uma diátese hemorrágica grave, que resulta do desenvolvimento de autoanticorpos contra o fator VIII ou raramente, o fator IX, em um paciente sem história progressiva de sangramento. Afeta homens e mulheres.

✓ Quando suspeitar?

Homem com história familiar de sangramento em parentes do sexo masculino do lado materno (em um terço dos casos apresenta história familiar negativa) e história pessoal de episódios de sangramento significativo espontâneo (principalmente nas articulações, mas também intracraniano, nos músculos esqueléticos e em outros órgãos), resultando em alguns casos, em incapacidade crônica ou morte quando não tratados apropriadamente. Nas lactentes, a ocorrência de sangramento na circuncisão, por ocasião da erupção dos dentes ou quando a criança, fica pela primeira vez em pé (nas articulações do joelho) deve levantar a suspeita de hemofilia. A intensidade do sangramento é semelhante para os mesmos níveis de deficiência de fator nas hemofilias A e B.

✓ Exames complementares

- Testes de triagem. A contagem de plaquetas e o TP e TTP são recomendados como investigação inicial de pacientes que apresentam diátese hemorrágica. A contagem de plaquetas e o TP estão normais nos hemofílicos, enquanto se observa um prolongamento variável do TTP
- Testes definitivos. Os níveis dos fatores VIII e IX são determinados por quantificação dos fatores VIII e IX, respectivamente. Os indivíduos com hemofilia grave apresentam níveis dos fatores VIII e IX situados entre 0 e < 2%; os com hemofilia grave tem níveis situados entre 2 e 5 % e nos casos leves, de >5% a níveis abaixo do limite de inferior de normalidade do ensaio. Os pacientes incluídos neste ultimo grupo não apresentam sangramento espontâneo, mas podem ter hemorragia grave em decorrência de eventos traumáticos, algumas vezes de maneira surpreendente, visto que não tem nenhuma história progressiva de sangramento. (WILLIANSON, 2013)

➤ Trombocitopenias

As trombocitopenias representam a redução da contagem de plaquetas circulantes abaixo do limite inferior da normalidade estabelecido pelo laboratório (140 a 440 x 10⁻⁶/L) Podem ser classificadas de diversas maneiras. Em primeiro lugar, deve-se determinar se a condição é congênita ou adquirida. As adquiridas podem ser agudas ou crônicas. As causas de trombocitopenia podem ser classificadas de acordo com a etiologia: destruição aumentada, diminuição da produção, artificial etc. (Figura1)

➤ Causas de Pseudotrombocitopenia

- Aglutinação das plaquetas induzida pela coleta de sangue em EDTA
- Sateliiose plaquetária (as plaquetas formam rosetas ao redor dos leucócitos)
- Crioaglutininas plaquetárias
- Plaquetas gigantes omitidas pelos contadores automáticos

- Contagem mutio elevada de eritócitos

Artefatos consequentes a técnica inapropriada na coleta de sangue (coágulos, enchimento excessivo dos tubos a vácuo) (WILLIAMSON,2013)

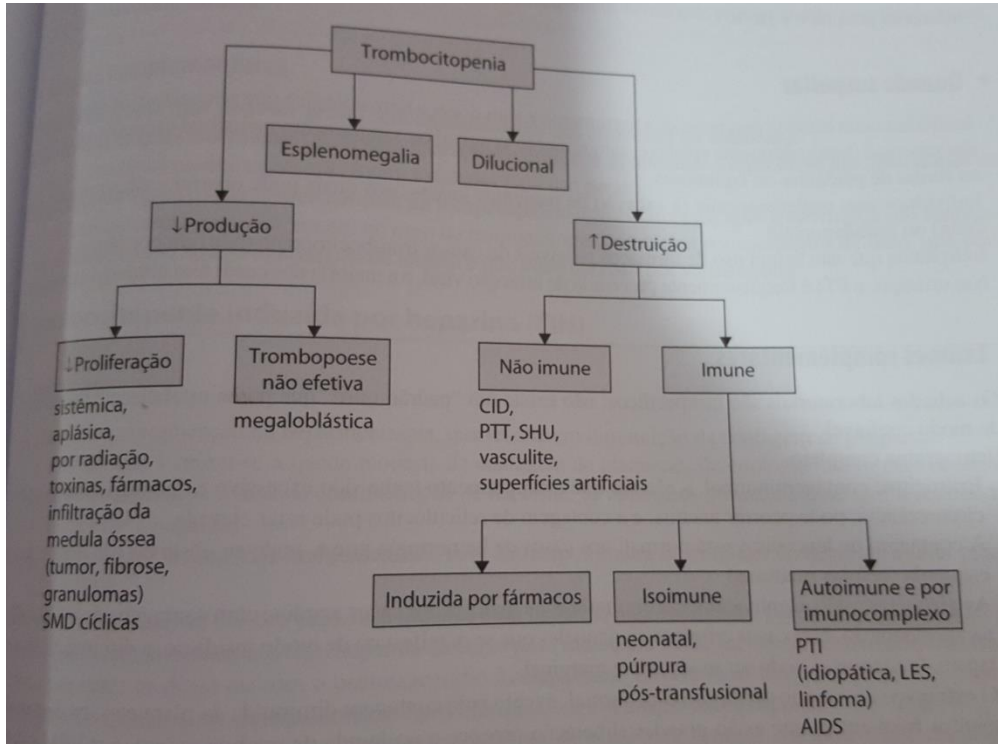


Figura 1 - Etiologia da trombocitopenia (CID: coagulação intravascular disseminada; SHU : síndrome hemoliticourêmica; PTT : purpura trombocitopênica trombótica; SMD: síndromes mielodisplásicas.

Fonte: WILLIAMSON, Mary A.,2013, p.757

➤ Purpura trombocitopênica imune (PTI)

A PTI é uma doença adquirida e imunomediada, caracterizada pela diminuição transitória ou persistente da contagem de plaquetas, devido à destruição acelerada por autoanticorpos e ao comprometimento na sua produção. Tipicamente, a PTI é uma trombocitopenia isolada (os leucócitos ou eritrócitos não são afetados), com contagem plaquetária <100.000/micro/ml. Os casos são, em sua maioria, considerados primários, enquanto outros são secundários a outras condições autoimunes que precisam ser excluídas, como Lupus eritematoso sistêmico, bem como infecções pelo HIV e HCV.

✓ Exames complementares

- Não existe um “padrão-ouro” que possa estabelecer o diagnóstico de modo confiável
- Hemograma completo com ênfase nas plaquetas, que estarão acentuadamente diminuídas, na maioria dos casos agudos, como contagem menores que 20.000/μl.

- A medula óssea está normal. Em alguns pacientes, existe uma quantidade aumentada de megacariócitos de aspectos mais imaturo, que não parecem liberar plaquetas
- Todos os testes de coagulação estarão normais
- A sorologia para excluir a possibilidade de LES é obrigatória na PTI do adulto. (KUMAR, 2008)

➤ Trombocitopenia neonatal

✓ Destruição aumentada

Ocorre quando as plaquetas fetais contêm um antígeno herdado do pai e a mãe da doença de Rh; o antígeno plaquetário mais comumente envolvido é o HPA-1a. Quando a mãe fica exposta às plaquetas fetais durante a gravidez, são produzidos anticorpos anti- HPA-1^a, que atravessam a placenta, resultando em trombocitopenia fetal. A hemorragia intracraniana constitui uma complicação potencialmente grave.

✓ Exames laboratoriais

- As contagens de plaquetas no recém-nascido são frequentemente menores que 50.999 / μ l.
- Os antígenos plaquetários são testados na mãe e no pai para estabelecer a incompatibilidade
- Infecção grave
- Enterocolite necrosante

✓ Produção diminuída

- Distúrbios genéticos: síndrome de trombocitopenia e ausência de radio, trombocitopenia megacariocítica congênita, anemia de Fanconi, etc
- Causas adquiridas: doenças da medula óssea, lesão tóxica dos megacariócitos devido a fármacos ou infecções, recém-nascidos que possuem pré-eclâmpsia, asfixia no nascimento, etc.

✓ Exames complementares:

- Contagem seriada de plaquetas
- Exames para trombocitopenia materna (BALLIN A, 1988)

4. Referências

Ballin A, Andrew M, Ling E, et al. High dose intravenous gamaglobulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr* 112: 789, 1988

Bula de medicamento INTERFERON. Responsável técnico Maria da Luz F. Leal. Rio de Janeiro: Biosintetica, 2004.

Bula de medicamento QUEMICETINA, Responsável Técnico José Cláudio Bumerad. São Paulo: Pfizer, 2015.

CHABNER, B. A.; LONGO, D. L. Manual de oncologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015.

DAHLBACK, B. Blood coagulation. *Lancet*, v. 355, p. 1627-1632, 2000

DAVIE, E.W.; RATNOFF, O.D. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*, v. 145, p.1310-1312, 1964.

Disponível em: <http://www.centrodegenomas.com.br/m408/testes_geneticos/fator_xii> Acesso em: 15/11/2015.

DOMINIQUE, B. S. Alterações congênitas das plaquetas: revisão literatura. Brasília-DF, 2010.

Disponível em:

<http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Monografia_alteracoes_cong_plaquet.pdf> . Acesso em: 23/09/2015

Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46(8): 2723-2726, 2002.

Hamerschlak N, Maluf E, Cavalcanti AB, Avezum Jr. A, et al. Incidence and risks factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64(9): 921-929, 2008

KUMAR, V. et al. Robbins patologia básica.. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 527

Li L, Han DK, Lu J. Interferon-alpha induced severe thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol.* 16(11):1414-1417, 2010.

Lourenço DM. Defeitos da Hemostasia Primária. Defeitos da Hemostasia de Origem Vascular. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 67, p. 759-762.

Markus Berger et al. *Hemostasia: uma breve revisão*. Caderno pedagógico, Lajeado, v. 11, n. 1, p. 140-148, 2014 <Disponível em: <http://www.univates.br/revistas/index.php/cadped/article>> Acesso em: 10/09/2015.

SILVA, R. O. Polissacarídeos da casca de *Geoffroea spinosa*: caracterização estrutural e atividades anticoagulante e antitrombótica . Fortaleza-CE, 2013. Disponível em: <
<http://www.uece.br/cmacf/index.php/dissertacoes>>. Acesso em: 23/09/2015

Soriano A, Ortega M, et al . Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51(7): 2559-2563, 2007

WILLIAMSON, Mary A., Snyder L. Michel. Exames laboratoriais. In:_____. *Interpretação de exames laboratoriais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,2013. Cap.2. p 757,765,770.