

# PLAQUETAS: FUNÇÕES NA HEMOSTASIA E DISTURBIOS RELACIONADOS A SÍNDROMES E PATOLOGIAS

BORGES, Rejhayne Phabyellen Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pós-Graduando no curso de Hematologia Clínica Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP. e-mail: [rejhaynephabyellem@gmail.com](mailto:rejhaynephabyellem@gmail.com).

**RESUMO:** A principal e mais conhecida função plaquetária ainda está relacionada à parada de sangramento após um dano vascular. No entanto, plaquetas estão envolvidas em diversos processos, tais como iniciar e amplificar a inflamação, interagir com células da resposta imune, além de participar na progressão tumoral, angiogênese e metástase. Neste sentido, está claro que plaquetas apresentam funções no processo inflamatório e podem influenciar respostas imune, além de desordens plaquetárias autoimune e relacionadas a presença de auto-anticorpos após transfusões (Oliveira; Girão 2013).

**Objetivos:** Apresentar as principais síndromes e patologias relacionadas a plaquetas e suas disfunções. **Métodos:** Consiste em uma revisão bibliográfica, baseada na pesquisa e seleção de artigos cujo tema principal seja: Síndromes e patologias relacionadas a plaquetas e suas disfunções. Para pesquisa bibliográfica, foram utilizados os descritores: plaquetas; inflamação; síndromes e patologias; hemostasia. **Resultados:** Pesquisas em bancos de dados resultaram em 18 artigos, dos quais 5 foram elegíveis para análise. **Conclusão:** As plaquetas apresentam um papel importante na hemostasia, sua deficiência está ligada a vários processos, síndromes e patologias importantes. O estudo da função plaquetária nos oferece uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares associados aos processos dinâmicos do organismo, identificando novas e promissoras abordagens clínicas.

**PALAVRAS CHAVE:** plaquetas; inflamação; síndromes e patologias; hemostasia

## INTRODUÇÃO

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue e produzidos a partir de megacariócitos na medula óssea. Do total das plaquetas presentes no organismo humano, 70% estão presentes na circulação e 30% no baço, permanecendo na circulação durante uma média de dez dias, quando são retiradas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado (CASTRO, 2006).

Estão envolvidas em processos dinâmicos como a hemostasia, inflamação, imunidade e câncer, processos que necessitam de uma série coordenada de eventos que envolvem receptores de membrana, sinais bidirecionais intracelulares com liberação de proteínas e de fatores inflamatórios (Rivera; Vicente; 2009).

## PLAQUETAS E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA HEMOSTÁTICO

funções hemostáticas e não hemostáticas. Em relação às funções não hemostáticas as plaquetas são importantes na inflamação e na cicatrização de feridas. Interagem com leucócitos e liberam aminas vasoativas, citocinas, mitógenos e fatores de crescimento. Os fatores de crescimento, contidos nos  $\alpha$ -grânulos plaquetários, promovem quimiotaxia, proliferação e diferenciação celular, neovascularização e deposição de matriz extracelular. Entretanto, a principal função das plaquetas é

a hemostática, que consiste em auxiliar na reparação da lesão vascular e impedir a ocorrência de hemorragia por participação na formação do tampão hemostático primário (GRASSI; ARAUJO 2012).

O sistema hemostático é constituído por: plaquetas – formam um agregado plaquetário sobre o endotélio alterado para iniciar a formação do tampão hemostático. Fatores de coagulação – pró-enzimas produzidas pelo fígado que através da cascata de coagulação são ativadas e resultam na formação de fibrina. Assim ocorre o depósito dos polímeros de fibrina sobre o agregado plaquetário. Fatores fibrinolíticos – enzimas que dissolvem o coágulo para controle de sua extensão, após a cobertura da área lesada. Inibidores protéicos – regulam os fatores da coagulação, ajudando a orientar a formação do tampão para a área injuriada, prevenindo a propagação anormal. Células endoteliais – revestem os vasos sanguíneos e, no estado normal, contribuem para a manutenção do fluxo sanguíneo. No estado alterado, o endotélio estimula a agregação plaquetária, a coagulação, a ativação dos inibidores e a fibrinólise. Cabe ressaltar que sob condições fisiológicas as plaquetas não interagem com as paredes do vaso, visto que somente mediante uma injúria vascular as propriedades antitrombóticas do endotélio são alteradas e as moléculas adesivas do subendotélio são expostas (CASTRO, 2006).

A adesão plaquetária induz uma rápida transdução de sinal, desencadeando uma série de eventos (ativação plaquetária, mudanças no citoesqueleto associadas à alteração na conformação, expansão de pseudópodos, contração e secreção dos conteúdos granulares e ativação de

integrinas) que sustentarão a adesão e a subsequente agregação plaquetária. Após a adesão plaquetária, seja induzida pelo colágeno ou por outros agonistas, como trombina, fator ativador de plaquetas (PAF) e ADP, ocorre a secreção dos grânulos e a exposição da glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). O receptor de fibrinogênio GpIIb/IIIa é particularmente importante na interação plaqueta/plaqueta. Ele viabiliza a ligação de fibrinogênio ou FvW entre as plaquetas, o que permitirá a formação do agregado plaquetário (CASTRO, 2006).

## **SÍNDROMES E PATOLOGIAS RELACIONADAS A PLAQUETAS**

São desordens relacionadas a um grupo heterogêneo de doenças nas quais existe uma anormalidade na capacidade das plaquetas em estocar moléculas dentro dos grânulos(22). Essas doenças podem ser associadas ou não a desordens sistêmicas. Entre as desordens de estocagem associadas a desordens sistêmicas podemos citar: Síndrome de Hermansky-Pudlak – Desordem autossômica recessiva, associada ao albinismo oculocutâneo e caracterizada pelo sangramento desordenado por tempo prolongado. Os grânulos densos apresentam anormalidades com ausência de ADP de origem metabólica nas plaquetas. Estudos das funções plaquetárias mostram agregação deficiente diante do colágeno (CASTRO, 2006).

Síndrome de Chediak-Higashi – Rara desordem autossômica recessiva caracterizada por grânulos grandes e anormais, mas similares aos encontrados em melanócitos, leucócitos e fibroblastos. Está associada ao albinismo oculocutâneo parcial, com freqüente recorrência de infecções piogênicas e tempo de sangramento prolongado. Nessa deficiência ocorre um decréscimo do número de grânulos densos e agregação anormal associada a uma tendência ao sangramento, mas com manutenção do número normal de plaquetas (CASTRO, 2006).

Síndrome de Wiskott-Aldrich – Rara desordem recessiva relacionada ao cromossomo X e caracterizada por trombocitopenia com presença de plaquetas menores. Há sangramento em associação ao funcionamento anormal e queda do número das plaquetas. Em alguns pacientes essa síndrome é descrita como uma deficiência de estocagem. Pacientes afetados possuem histórico de infecções recorrentes, eczema em exames físicos e testes laboratoriais que revelam a ausência de isoemaglutamina e deficiências imunológicas associadas. O tratamento do sangramento agudo consiste em transfusão de plaquetas, sendo o transplante de medula óssea considerado possível tratamento definitivo para esses pacientes (CASTRO, 2006).

Entre as desordens de estocagem não-associadas à desordem sistêmica podemos citar:

Síndrome da plaqueta cinza – Caracterizada pela deficiência de proteínas nos grânulos alfa, que ocorre tanto em plaquetas quanto nos megacariócitos. Entre essas proteínas estão fator IV plaquetário, -tromboglobulina, fibrinogênio e fator de crescimento derivado da plaqueta. Por causa dessa deficiência, a zona periférica se mostra cinza e larga. Comumente, nos estudos da função plaquetária há uma deficiência na agregação induzida por trombina e a

transfusão plaquetária pode ser necessária em sangramentos severos (CASTRO, 2006).

Desordem de Quebec – Desordem autossômica dominante que está associada à deficiência da agregação ante a epinefrina. Particularmente, as plaquetas apresentam um defeito na lise do conteúdo protéico dos grânulos alfa e na multimerina -granular, uma proteína ligada ao fator V dentro do grânulo, conduzindo a um decréscimo do conteúdo desta e de outras proteínas, como o fibrinogênio e o FvW (CASTRO, 2006).

## **DEFICIÊNCIAS DE SECREÇÃO**

O primeiro sinal de ativação plaquetária é sentido na sua membrana externa, onde os fatores capazes de promover esta ativação (agonistas plaquetários) se ligam aos seus receptores específicos. Os agonistas plaquetários são o ADP, a trombina, a epinefrina, o fator de ativação plaquetária (PAF), o tromboxano e o colágeno (KICKLER, 2006).

Uma vez que um agonista se liga ao seu receptor específico (receptor de membrana plasmática), a sua proteína G ativa uma enzima geradora de sinal, a fosfolipase C. A fosfolipase C que já se encontra no citosol da plaqueta, hidrolisa o fosfolípido da membrana plaquetária, o fosfatidilinositol 4-difosfato (PIP-2), gerando os segundos mensageiros: o diacilglicerol (DAG) e o trifosfato de inositol (IP3). O IP3 provoca o aumento do cálcio iônico intraplaquetário (Ca<sup>2+</sup>) e o DAG ativa a proteína quinase C (PKC), que leva à fosforilação de diversos substratos, inclusive da p47-phox, que contribuem para a secreção plaquetária de substâncias contidas nos grânulos densos e mudança de forma e agregação plaquetária (KICKLER, 2006).

Maior grupo de deficiências do funcionamento das plaquetas, composto de desordens heterogêneas causadas por anormalidades na transdução de sinal de membrana, vias metabólicas, nos mecanismos de secreção ou nas estruturas envolvidas diretamente na secreção do conteúdo granular após a ativação plaquetária. Essas deficiências estão associadas ao tempo de sangramento prolongado e a um perfil in vitro de agregação anormal diante de ADP, epinefrina e colágeno, com onda secundária ausente ou imperceptível. Nessa síndrome há um significativo comprometimento na liberação do ADP, apesar de os conteúdos granulares serem normais. Muitos pacientes com liberação deficiente podem ser tratados com DDAVP/Stimate®, um análogo sintético da vasopressina (CASTRO, 2006).

## **ANORMALIDADES EM FATORES PLASMÁTICOS QUE AFETAM O FUNCIONAMENTO PLAQUETÁRIO**

Desordem de von Willebrand – Deficiência na produção do fator de von Willebrand que provoca sangramento mucocutâneo. A desordem possui uma característica dominante autossômica que afeta igualmente ambos os sexos. Entretanto, observa-se que essa patologia pode ser de origem congênita ou adquirida, visto que a estenose aórtica, bem como quaisquer lesões vasculares que

umentem o shear stress da parede dos vasos arteriais, pode levar a um distúrbio de von Willebrand por fragmentação da estrutura multimérica dessa molécula. Anormalidades no fator VIIIa, nos antígenos e na atividade do FvW são observadas na análise dos fatores da coagulação (CASTRO, 2006).

Afibrinogenemia – Rara desordem recessiva autossômica, na qual existem níveis de fibrinogênio extremamente baixos ou ausentes, e que também pode surgir de forma adquirida. Em alguns pacientes, o quadro pode estar associado a tempo de sangramento prolongado, decréscimo do número de plaquetas e perfil anormal de agregação plaquetária. A ausência ou severa deficiência de fibrinogênio no plasma leva ao comprometimento da interação plaqueta/plaqueta (CASTRO, 2006).

### CONCLUSÃO

As plaquetas apresentam um papel importante na hemostasia, sua deficiência está ligada a vários processos, síndromes e patologias importantes. O estudo da função plaquetária nos oferece uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares associados aos processos dinâmicos do organismo, identificando novas e promissoras abordagens clínicas.

### REFERÊNCIAS

Oliveira I.; ,2, Girão M. J. B. C. et al **Plaquetas: Papéis tradicionais e não tradicionais na hemostasia, na inflamação e no câncer.** Pós Graduação em Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), 2013.

Castro, Helena Carla et al. **Plaquetas: ainda um alvo terapêutico.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2006, v. 42, n. 5 [Acessado 4 Março 2022], pp. 321-332. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500004>>. Epub 22 Dez 2006. ISSN 1678-4774. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000500004>.

Rivera J, Vicente V. **Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation.** *Haematologica*. 2009;94(5):700-11.

GRASSI, E. A; ARAÚJO, M. C. **Antiagregantes plaquetários: ampliando conhecimento.** *Revista Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde*, v. 13, n. 1, p. 131-143, 2012.

KICKLER, T. S. Platelet biology – an overview. *Journal Compilation*, v. 2, p.79–85, 2006