

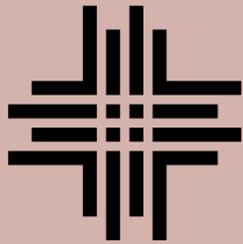
MEDGRUPO - CICLO 1:  
MEDCURSO  
**2019**

**ATUALIZADO**



**VOLUME 4**

**AS PLAQUETAS E A HEMOSTASIA**



MEDGRUPO CICLO 1:

# MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 4

## HEMATOLOGIA

2019

AS PLAQUETAS E A HEMOSTASIA

### Cap. 1 – Princípios Gerais da Hemostasia

- I - Introdução
- II - As Plaquetas
- III - Hemostasia Primária
- IV - Hemostasia Secundária
- V - As Células Endoteliais

#### AVALIAÇÃO DO PACIENTE C/ DISTÚRPIO DA HEMOSTASIA

- 1 - História e Exame Físico
- 2 - Provas da Hemostasia
  - Quais são e o que Significam?
- 3 - Provas da Hemostasia
  - Como Utilizá-las?

### Cap. 2 – Distúrbios Plaquetários

#### INTRODUÇÃO

##### TROMBOCITOPENIA

- I - Púrpura Trombocitopênica Imune ou Idiopática (PTI)
- II - PTI Secundária
- III - Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT)
- IV - Outras Púrpuras Microangiopáticas

##### DESORDENS FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS

###### - HEREDITÁRIAS

- I - Trombastenia de Glanzmann
- II - Síndrome de Bernard-Soulier
- III - Outras Desordens Hereditárias

##### DESORDENS FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS

###### - ADQUIRIDAS

- I - Disfunção Plaquetária Urêmica
- II - Drogas Antiplaquetárias
- III - Paraproteinemias

IV - Distúrbios Mieloproliferativos e Mielodisplasias

### Cap. 3 – Distúrbios da Coagulação e do Fator de von Willebrand

#### DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS

Doença de von Willebrand  
As Hemofilias  
Outras Coagulopatias Hereditárias

#### DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS

Deficiência de Vitamina K  
Anticoagulantes e Trombolíticos  
Doença Hepática  
Coagulação Intravascular Disseminada  
Fibrinólise Primária  
Inibidores Circulantes de Fatores da Coagulação

### Cap. 4 – Hemotransfusão

#### HISTÓRIA

#### ANTÍGENOS E ANTICORPOS

#### TESTAGEM PRÉ-TRANSFUSÃO

#### Os HEMOCOMPONENTES

#### REAÇÕES ADVERSAS À HEMOTRANSFUSÃO

#### ALTERNATIVAS À HEMOTRANSFUSÃO

#### INDICAÇÕES

#### Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos  
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica

# Cap. 1

PRINCÍPIOS GERAIS DA HEMOSTASIA



# HEMOSTASIA

## I – INTRODUÇÃO

No início do ano, dissemos que você perderia o bloqueio com relação a certos temas tradicionalmente considerados “chatos” e “difíceis” (como o assunto deste capítulo, por exemplo)... É o que está escrito nas primeiras linhas da apostila 1 de Nefro: explicaremos de forma simples e didática os fundamentos anatomo-fisiológicos de alguns sistemas orgânicos bastante complexos! Para certas matérias, somente após esta etapa introdutória você estará apto a compreender o que mais nos interessa: as doenças propriamente ditas. Portanto, não deixe de ler o capítulo a seguir!!! O ideal didático presente em nosso material se mostrou tão poderoso – por já ter ajudado milhares de médicos bem-sucedidos a consolidarem sua base teórica – que constitui atualmente o nosso mais nobre objetivo. Agora veremos juntos, passo a passo, os conceitos mais importantes e atualizados sobre o sistema hemostático humano...

Vamos começar descrevendo individualmente cada um dos participantes das reações de hemostasia, para depois colocá-los em cena e compreender suas interações, e, por fim, aprender como avaliar seus distúrbios através da clínica (história + exame físico) e dos exames complementares.

**Mas... O que é hemostasia?** É o processo fisiológico encarregado de parar o sangramento, ao mesmo tempo em que inicia o reparo dos tecidos!

Todos os dias sofremos pequenos traumatismos com rotura de capilares na pele e nas mucosas. Não percebemos tais lesões graças à eficácia do sistema hemostático (*mas, quando esse sistema deixa de funcionar, as lesões aparecem*). A qualquer momento também podemos ser surpreendidos por um grande trauma (ou uma grande cirurgia), o que causaria uma hemorragia fatal caso não houvesse uma reserva hemostática prontamente disponível...

Didaticamente, a hemostasia é descrita em duas etapas, mas, na verdade, ambas acontecem ao mesmo tempo no organismo: (1) Hemostasia *Primária* – aquela que estanca o sangramento, pela formação do trombo ou **tampão plaquetário**; e (2) Hemostasia *Secundária* – aquela que evita o ressangramento, pela formação de uma rede adesiva de **fibrina** que consolida o trombo (a partir daí chamado de coágulo).

*Porém, hoje sabemos que não é só isso...* É preciso um delicado equilíbrio entre estímulos pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos! Isso quer dizer que o processo hemostático nunca é deflagrado sem oposição, pois ocorreria o fechamento da luz do vaso e isquemia! A própria cascata da coagulação ativa os sistemas anticoagulante e fibrinolítico, garantindo uma verdadeira “poda” do coágulo que limita sua extensão apenas à região de injúria. Desse modo, evita-se a trombose nos segmentos vasculares saudáveis. Tal função é centralizada pela **célula endotelial**, cuja participação no processo hemostático tem sido cada vez mais compreendida... Dissecaremos agora cada um desses “atores”.

## II – AS PLAQUETAS

As plaquetas têm duas morfologias – *Repouso* e *Ativada*. Falaremos da plaqueta ativada no item “Hemostasia Primária”.

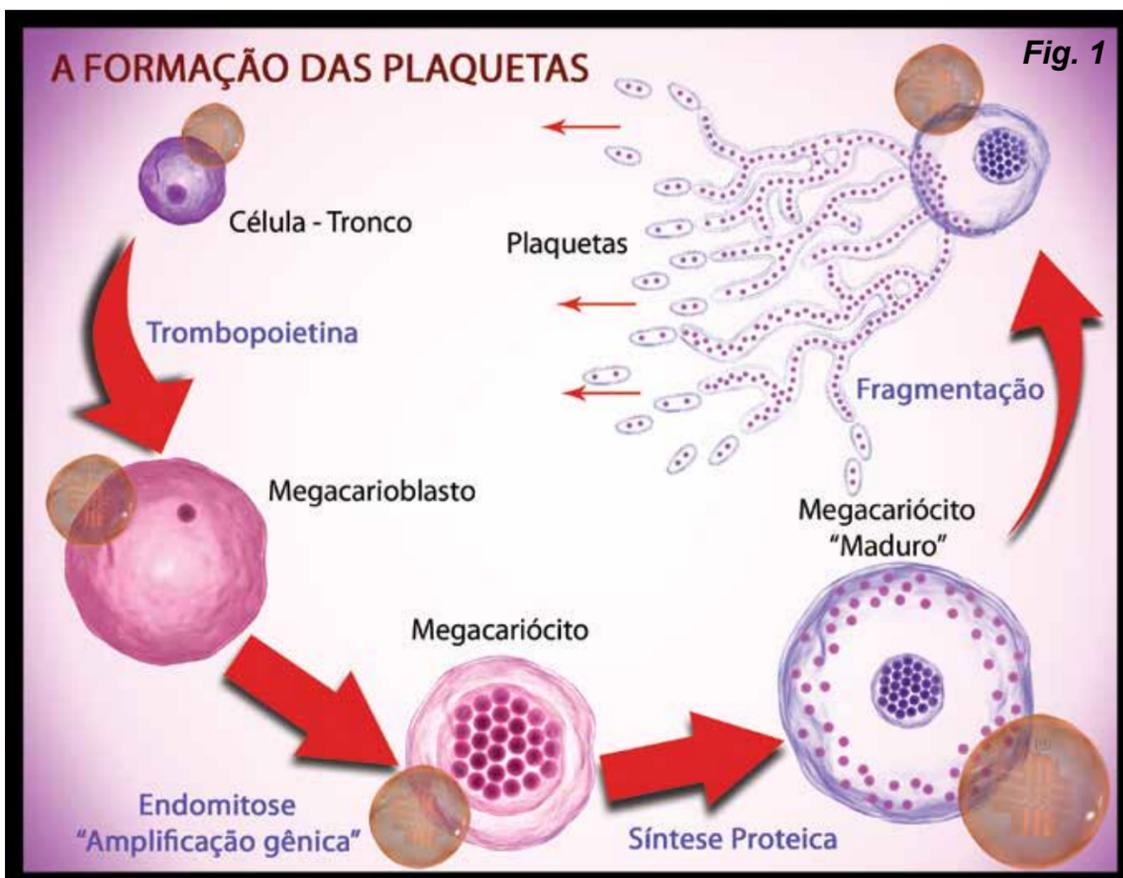
### - PLAQUETAS EM REPOUSO:

Têm formato discoide, com a superfície pontuada por múltiplos “buracos”. Esses buracos são na verdade invaginações da membrana plasmática que dão origem ao *sistema canalicular aberto*, uma extensa rede de tubos mergulhada no citoplasma, cujo interior está em contato com o meio externo. Suas funções são: (1) servir de “cano de escape” para a exocitose dos grânulos intracelulares; (2) constituir uma reserva interna de membranas, que serão “regurgitadas” quando a plaqueta se ativar; (3) armazenar receptores de agregação plaquetária (inseridos nessas membranas internas), o que aumentará o poder adesivo da plaqueta “ativada”.

Existem três tipos de grânulo no citoplasma plaquetário:

(1) *Grânulos-alfa*: presentes em maior número, contêm **PROTEÍNAS**. Há desde proteínas que aumentam a adesividade plaquetária (fator de von Willebrand, fibronectina, vitronectina e fibrinogênio), até participantes da cascata de coagulação (fator V). Não podemos esquecer que estes grânulos também secretam fatores de crescimento, como o PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*). Outras proteínas, como o fator 4 plaquetário (neutralizador da heparina), favorecem indiretamente o processo de coagulação...

(2) *Grânulos densos*: armazenam agonistas da ativação plaquetária e do sistema de coagulação, como o ADP e o Cálcio, respectivamente.



(3) *Lisossomos*: contêm hidrolases cuja função ainda é desconhecida (talvez ajudem a ativar alguns fatores da coagulação).

Para compreender a hemostasia primária é preciso uma boa noção sobre o *citoesqueleto* das plaquetas... Seus principais componentes são os filamentos de *actina*, entrelaçados no citoplasma, e a malha de *espectrina*, logo abaixo da superfície celular. Também existem filamentos contráteis de *miosina* dispersos pelo citoplasma. Esta rede proteica contrátil se "ancora" na membrana através da ligação a uma importante *integrina* (proteína transmembrana), que serve de ponte entre o citoesqueleto e

a matriz extracelular: o receptor do fator de von Willebrand (fvW), também chamado de *glicoproteína Ib* (GPIb)... **A ligação entre matriz extracelular, fvW e o receptor deste último (a GP Ib) estabiliza o tampão plaquetário!**

Veremos adiante que a ausência ou disfunção do fator de von Willebrand ou seu receptor (a GP Ib) resulta em dois clássicos distúrbios da hemostasia primária: a *Doença de von Willebrand* e a *Síndrome de Bernard-Soulier*, respectivamente (cap.2).

### SAIBA MAIS...

**DE ONDE VÊM AS PLAQUETAS?** (acompanhe pela **FIGURA 1**).

Plaquetas são **FRAGMENTOS CELULARES** anucleados que "brotam" dos **megacariócitos** na medula óssea. Estes, por sua vez, são derivados de células-tronco da linhagem mieloide que foram estimuladas pela Trombopoietina produzida no fígado e na própria medula. Os megacariócitos passam por um processo de maturação chamado **endomitose**, no qual o DNA genômico é replicado várias vezes sem que haja divisão celular. Devido a esse processo, o núcleo do megacariócito fica **GIGANTE**, chegando a um poliploidismo de até 64 N (isto é, 64 cópias do genoma dentro de um mesmo núcleo). A finalidade é justamente amplificar o genoma... Quando grandes quantidades de DNA se acumularem começará uma fase de intensa síntese proteica, deixando o citoplasma repleto de grânulos destinados às plaquetas. A célula então emite prolongamentos digitiformes onde os grânulos serão "empacotados", seguindo-se o desprendimento de pequenos discos plaquetários para a circulação sanguínea... A vida média de uma plaqueta livre está em torno de **sete a dez dias**.

### SAIBA MAIS...

#### A NOMENCLATURA DAS MOLÉCULAS TRANSMEMBRANA

Existe uma certa confusão na literatura com relação aos nomes das proteínas da membrana plaquetária! Para tentar resolver este problema, inicialmente foi proposta a seguinte classificação: elas seriam denominadas "Glicoproteínas" (GP) e receberiam um número de acordo com sua posição no gel de eletroforese. Quanto mais pesada, mais devagar uma molécula "anda" na eletroforese, o que permite a separação de bandas em função do peso molecular (GP I, GP II, GP III etc.). O problema é que muitas proteínas "caminham" juntas, e não podemos diferenciá-las apenas por este método. Modificações no gel de eletroforese refinaram o processo (originando as subclassificações GP Ia, GP Ib, GP Ic etc.), mas mesmo assim ele continuava apresentando falhas... Como a maioria das GP da membrana plaquetária pertence à família das **integrinas**, tem-se adotado a nomenclatura bioquímica que descreve perfeitamente esses "heterodímeros alfa-beta". As integrinas são constituídas por uma cadeia alfa e uma cadeia beta, e existem 14 cadeias alfa e 8 cadeias beta... Logo, tal nomenclatura é bem mais precisa, como se pode constatar através de seu principal exemplo: a **alfa2b-beta3** (ou GP IIb/IIIa)...



## QUADRO DE CONCEITOS I

### A IMPORTÂNCIA DO FATOR DE VON WILLEBRAND

Plaquetas circulantes têm que se “agarrar com força” ao colágeno subendotelial exposto na parede do vaso lesado... Sua superfície tem receptores de colágeno (GP Ia/IIa e GP VI), mas eles sozinhos não geram tensão suficiente para resistir ao fluxo de sangue, e a plaqueta semiaderida apenas “rola” sobre a área lesada... A ligação entre o colágeno, o fator de von Willebrand e seu receptor (GP Ib) faz com que a plaqueta pare de rolar e fique firmemente presa! **Como isso é possível?**... Pelo fato de a GP Ib estar diretamente conectada ao citoesqueleto, sua ligação com o fator de von Willebrand (que se liga ao colágeno exposto) alinha as fibras de actina na direção da força exercida pelo sangue... A presença das moléculas de miosina permite certo grau de contratilidade ao citoesqueleto, o que garante a estabilidade do trombo plaquetário na medida em que ele passa a fazer força “contra a corrente” e literalmente “se segura” no colágeno subendotelial... Veja a **FIGURA 2**.

### III.a - Adesão Plaquetária

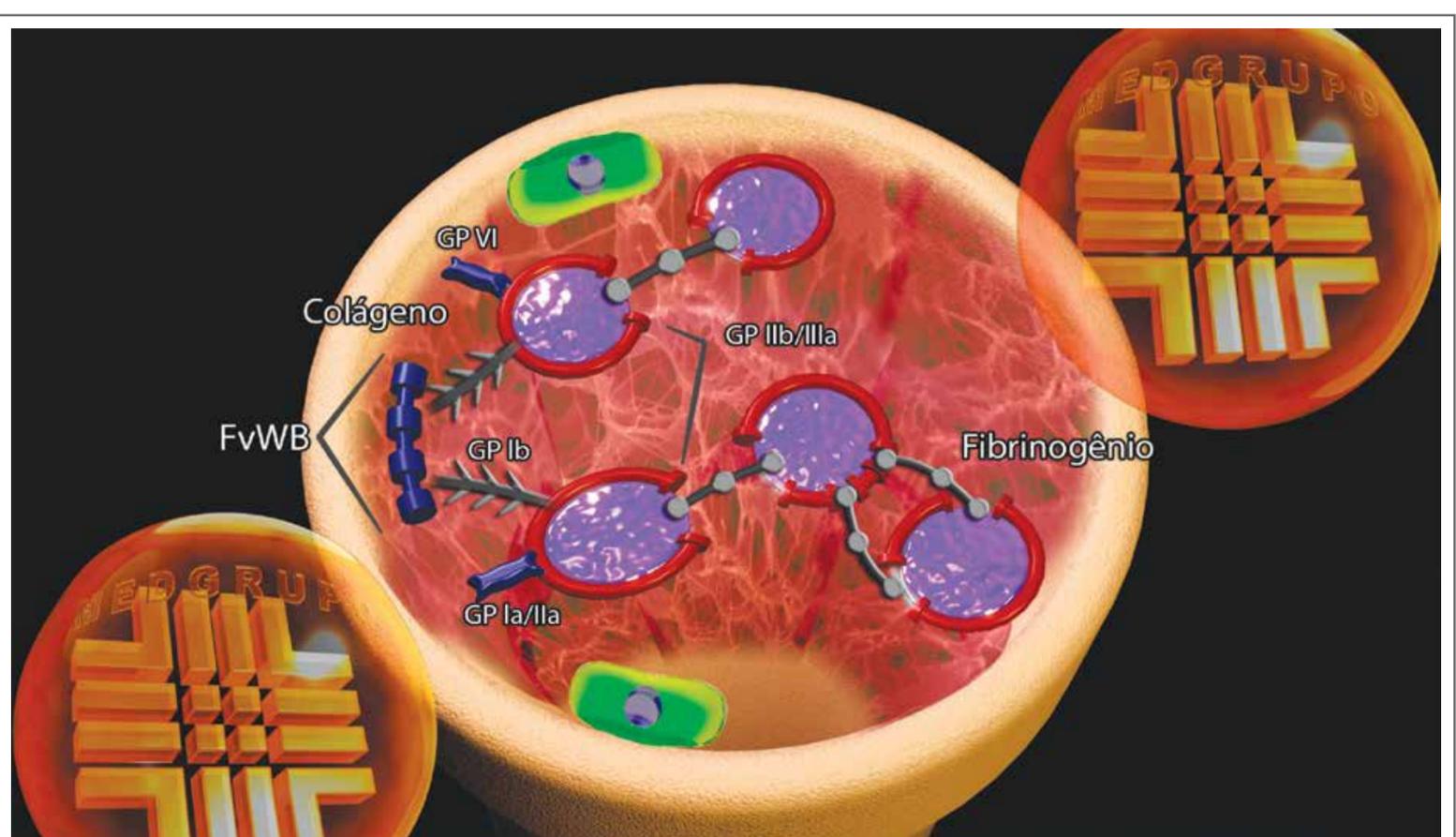
Quando ocorre uma lesão tecidual o endotélio dos vasos sanguíneos é rompido, expondo a “matriz subendotelial”, uma complexa rede de fibras. Das diversas fibras ali presentes, o **colágeno** desponta como o principal substrato para a adesão plaquetária.

Até bem pouco tempo atrás se acreditava que a *glicoproteína Ia/IIa (GP Ia/IIa)* fosse a grande responsável pela adesão plaquetária... No entanto, foi descoberto que outra proteína – a **GP VI** – é muito mais importante que a GP Ia/IIa nesse processo! Além de participar do fenômeno de adesão, garantindo que a plaqueta “role” sobre a área lesada, a ligação colágeno-GP VI também transmite os primeiros sinais de ativação plaquetária (o colágeno é o mais potente agonista plaquetário, graças ao papel de “receptor” exercido pela GP VI)...

Mas já vimos que quem faz o tampão plaquetário permanecer “agarrado” ao colágeno é o fator de von Willebrand... Observe a **FIGURA 3**. Se o fvW não existisse (ou seu receptor, a GP Ib), a força da corrente sanguínea arrastaria as plaquetas para longe do colágeno exposto (e o paciente sangraria sem parar). A adesão mediada pela GP Ia/IIa e pela GP VI, apesar de representar o primeiro contato com a matriz subendotelial, não é capaz de “segurar” as plaquetas de maneira duradoura e eficaz...

## III – HEMOSTASIA PRIMÁRIA

A formação do tampão plaquetário no sítio de injúria vascular requer a integridade de três sistemas: **adesão, ativação e agregação**.



**Fig. 3:** Adesão e agregação plaquetária. As plaquetas inicialmente se aderem ao colágeno subendotelial através da GP VI e da GP Ia/IIa (“rolando” sobre a parede do vaso). A ligação com a GP VI transmite o primeiro “sinal” para a ativação plaquetária. O fator de von Willebrand (fvW) entra em cena, ligando-se à GP Ib (o que faz a plaqueta “estancar”). Uma vez ativadas, as plaquetas se agregam através da GP IIb/IIIa, formando pontes intermediadas pelo fibrinogênio (Fibr).

### III.b - Ativação Plaquetária

As plaquetas são estimuladas pelos **agonistas plaquetários** – inicialmente o próprio *colágeno*, mas também *epinefrina* e *trombina*. O processo é uma verdadeira metamorfose, onde elas “regurgitam” membranas do *sistema canalicular aberto* ao mesmo tempo em que o conteúdo de seus grânulos é secretado. O conseqüente aumento na superfície de contato expõe receptores de adesão e agregação que antes estavam “guardados” no interior da célula...

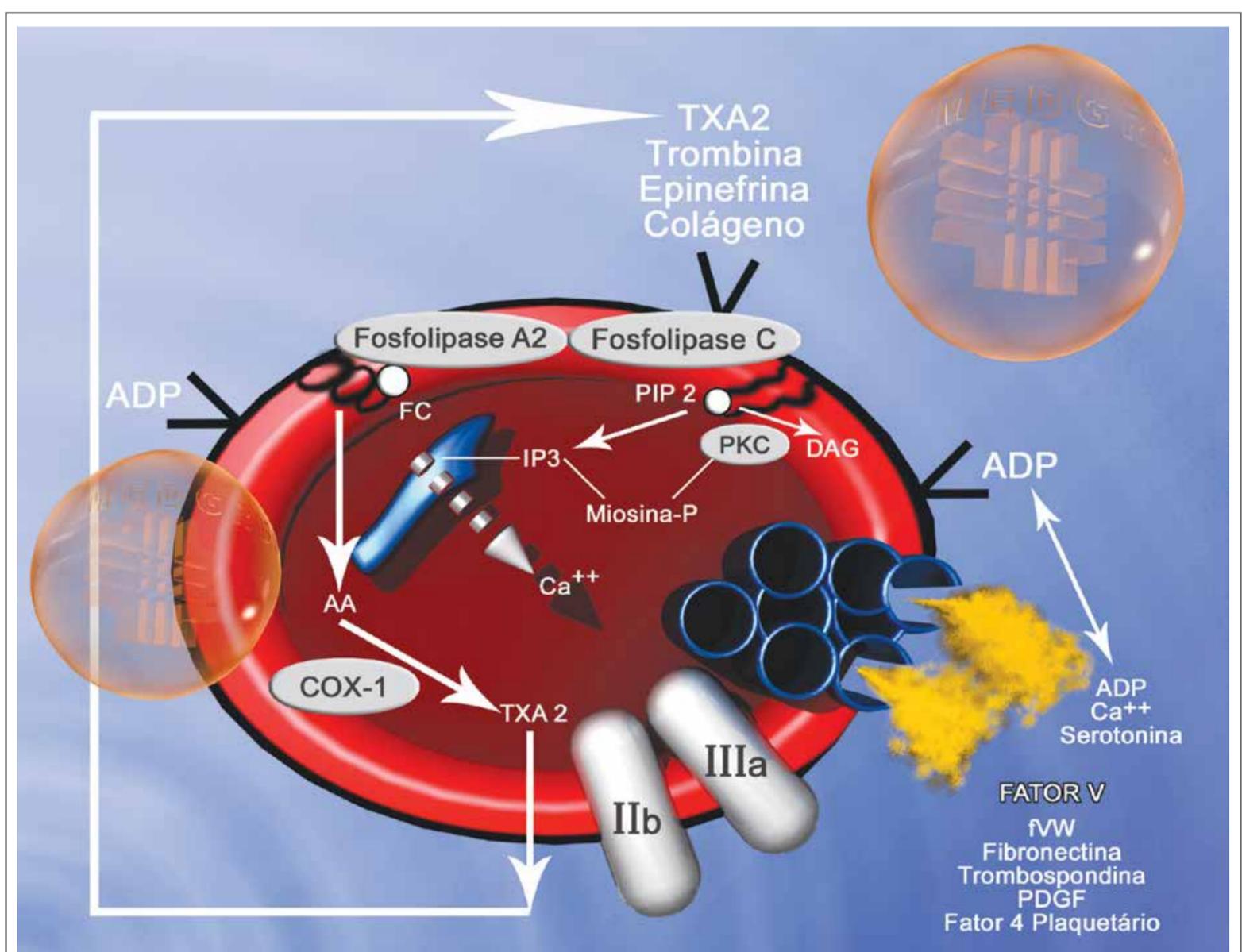
A estimulação pelos agonistas também induz a síntese de **Tromboxane A2 (TxA2)** pela enzima ciclo-oxigenase 1 (COX-1). O TxA2 amplifica a ativação plaquetária, fechando uma alça de retroalimentação positiva. Sua principal função é recrutar plaquetas ainda “em repouso” que estejam passando próximo à área lesada...

É como se a plaqueta em repouso fosse um “ovo”, que após ser ativada assumisse a forma de um “ovo quebrado”. O primeiro não “gruda” em ninguém, mas o segundo... Assim, plaquetas circulantes que passam nas proximidades são convocadas para o trabalho! Os mediadores localmente liberados no processo de ativação (ADP,

TxA2) “quebram estes ovos”, e eles vão “grudando” no tampão plaquetário em formação!!!

Em relação à degranulação observamos o seguinte: (1) os *grânulos densos* liberam ADP, contribuindo para a ativação de novas plaquetas. Além disso, a serotonina liberada causa vasoconstrição, o que ajuda a reduzir o sangramento; (2) os *grânulos alfa* secretam proteínas, algumas com o objetivo de aumentar a adesividade plaquetária enquanto outras participam diretamente da cascata de coagulação. Também citamos a secreção de fatores de crescimento, iniciando o reparo tecidual. Para visualizar melhor o complexo processo de ativação, observe atentamente os comentários da **FIGURA 4**.

**O processo de ativação plaquetária participa diretamente da cascata de coagulação (hemostasia secundária)!!!** Estamos nos referindo à exposição do fosfolípido plaquetário, ou fator III, na membrana do trombócito ativado. Esta molécula (*fosfatidilserina*) funciona como um “gancho” no qual vão se prender as principais enzimas da cascata de coagulação... Isso faz com que estas reações bioquímicas se desenvolvam próximas à superfície do trombo, garantindo que a rede de fibrina seja formada em volta dele e aumente sua estabilidade e coesão...



**Fig. 4: Ativação plaquetária** – Quando os agonistas plaquetários se ligam a seus receptores, ocorre o estímulo à fosfolipase C, uma enzima que hidrolisa o fosfatidilinositol (PIP2) em dois componentes: inositol trifosfato (IP3) e Diacilglicerol (DAG). O primeiro induz liberação de cálcio no citoplasma, a partir de estoques intracelulares, e também fosforila e ativa a miosina, a proteína contrátil do citoesqueleto. Como resultado, a plaqueta muda o seu formato e degranula. O DAG estimula a Proteína Quinase C (PKC), que fosforila e ativa a GP IIb/IIIa. Outra enzima (fosfolipase A2), igualmente ativada pelos agonistas plaquetários, hidrolisa a Fosfatidilcolina (FC) e libera Ácido Araquidônico (AA), precursor do tromboxane A2 (TxA2). Este último é secretado e age na própria plaqueta como agonista – retroalimentação positiva – além de “recrutar” plaquetas circulantes em repouso. Para formar TxA2 a partir do ácido araquidônico a **ciclo-oxigenase 1 (COX-1)** deve estar em plena atividade (drogas como o AAS inibem esta enzima).

**QUADRO DE CONCEITOS II**

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E PLAQUETAS

A síntese de tromboxane A<sub>2</sub> pela COX-1 amplifica o processo de ativação plaquetária e recruta plaquetas para a área de lesão. O AAS (ácido acetilsalicílico) “acetila” a molécula de COX-1, causando um bloqueio irreversível pelo resto da vida da plaqueta. Assim, após uma dose adequada, o AAS pode reduzir a formação de trombos pelos próximos 7-10 dias... Os demais AINEs induzem bloqueios reversíveis da COX-1, permitindo a secreção de TxA<sub>2</sub> pela mesma plaqueta após a suspensão da droga. Agora você já pode entender as seguintes recomendações: (1) suspender o AAS 7-10 dias antes de uma cirurgia; (2) suspender os outros AINEs 48h antes de uma cirurgia... Mas atenção! Além dos fármacos também existem suplementos alimentares e ervas medicinais capazes de exercer efeito antiplaquetário!!! Os principais exemplos são os suplementos de ácidos ômega-3 (óleo de peixe) e o Ginkgo biloba, que idealmente também devem ser suspensos antes de uma cirurgia...

**QUADRO DE CONCEITOS III**BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ADP (RECEPTOR P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>)

Diversos antiplaquetários atuam por esse mecanismo, diminuindo o recrutamento de plaquetas inativas para a área de formação do trombo: **Ticlopidina** (Ticlid®), **Clopidogrel** (Plavix®), **Prasugrel** (Effient®), **Ticagrelor** (Brillinta®) e **Cangrelor** (este último o único de uso intravenoso). A ticlopidina é o agente menos potente e mais antigo de todos, sendo ministrado em duas tomadas diárias. Seu mais temível efeito colateral é a *agranulocitose* que, todavia, ocorre em < 1% dos pacientes. Os demais diferem essencialmente em suas propriedades farmacocinéticas... *Quanto tempo antes de uma cirurgia eletiva devemos suspender esse tipo de medicamento?* Recomenda-se suspender os bloqueadores do receptor de ADP **5-7 dias** antes do procedimento!

**III.c - Agregação Plaquetária**

A formação de um trombo firme, bem aderido, e com várias camadas compactas de plaquetas, consegue “estancar” o sangramento em curto espaço de tempo!

Agregação é um fenômeno mediado pela **glicoproteína IIb/IIIa** (GP IIb/IIIa ou integrina alfaIIb-beta3) – **FIGURAS 3 e 4** – utilizando o **fibrinogênio** como “ponte” para ligar uma plaqueta à outra. Antes do processo de ativação, a GP IIb/IIIa é incapaz de ligar fibrinogênio. A ativação plaquetária promove uma alteração conformacional desses receptores, que passam a interagir fortemente com o fibrinogênio circulante, permitindo agregação e, conseqüentemente, a formação de um trombo mais coeso.

*Só pra você ter uma ideia, a superfície de uma plaqueta em repouso tem cerca de 40.000 cópias da GP IIb/IIIa inativa. Após o proces-*

*so de ativação plaquetária, além destas moléculas se tornarem funcionais, seu número sobe para 80.000 (aumento de 100%)... Mas de onde surgem tantas moléculas? Ora, da reserva interna de membranas (o sistema canalicular aberto que mencionamos anteriormente)! Considerando que o trombócito é uma célula pequena, os números citados indicam que no estado “ativo” a superfície plaquetária tem grande poder de agregação!*

E qual doença genética está associada à redução ou disfunção da GP IIb/IIIa? É a *Trombastenia de Glanzmann* (cap. 2)...

**QUADRO DE CONCEITOS IV**

ANTAGONISTAS DA GP IIb/IIIa

Um dos maiores avanços na terapia de reperfusão coronariana foi o desenvolvimento dos antagonistas da GP IIb/IIIa. Estudos preliminares demonstraram que ratos transgênicos em que o gene deste receptor foi propositalmente “deletado” (*knock out mice*) simplesmente não formavam trombos, pois suas plaquetas eram incapazes de se agregarem... Existem três formulações no mercado, todas de uso intravenoso: *Abciximab* (Reopro®), um anticorpo monoclonal contra a GP IIb/IIIa; *Tirofiban* (Aggrastat®), uma molécula não peptídica que bloqueia a ligação com o fibrinogênio; *Eptifibatide* (Integrilin®), um heptapeptídeo não imunogênico com função semelhante ao tirofiban. Alguns antagonistas de uso oral chegaram a ser testados (para uso crônico), porém, houve aumento na mortalidade!!! A principal complicação destas drogas, dada sua grande eficiência antiplaquetária, é a hemorragia...

**IV – HEMOSTASIA SECUNDÁRIA**

O sistema de coagulação é representado por um conjunto de proteínas plasmáticas, inicialmente inativas (zimogênios), as quais ativam umas às outras numa sequência determinada. Tal processo faz com que o número de moléculas ativadas aumente exponencialmente (por exemplo: um fator ativa 10 moléculas de outro fator, e cada uma dessas ativa mais 10, e assim por diante – efeito de “cascata”). Desse modo, até mesmo pequenos estímulos pró-coagulantes podem resultar na produção de uma quantidade maciça de **fibrina**... Os monômeros de fibrina se polimerizam e formam uma “rede” em volta do *plug* plaquetário, acumulando também hemácias e leucócitos: é o chamado *trombo vermelho*, geralmente formado na circulação venosa. O *trombo branco* é composto quase que exclusivamente por plaquetas (pouca fibrina), e predomina na circulação arterial.

**TODOS os fatores de coagulação são sintetizados no fígado, EXCETO O FATOR VIII!** Hoje sabemos que este último é sintetizado no endotélio!!!

Já houve muita controvérsia na literatura a respeito da real origem do fator VIII, principalmente por conta de estudos de transplante hepático experimental em cobaias: as cobaias portadoras de hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII) melhoravam seu distúrbio hemorrágico quando recebiam um fígado transplantado! No entanto, a explicação não é que os hepatócitos do fígado novo produzem este fator, e sim que o extenso leito vascular hepático (rico em células endoteliais) passa a secretar níveis adequados de fator VIII...

Mas por que se formam complexos enzimáticos na superfície das plaquetas? Existem duas razões... Primeiro, a velocidade da reação de coagulação aumenta milhares de vezes na presença dessas enzimas multimoleculares. Segundo, a formação do coágulo deve ser restrita ao sítio de injúria vascular, o que será facilitado se a coagulação se processar na superfície do trombo plaquetário...

**QUADRO DE CONCEITOS V**

ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os cumarínicos, cujo principal exemplo é o **Warfarin**, inibem a reação de carboxilação dependente de vitamina K. O resultado final é o bloqueio na formação das *Tenases* (intrínseca e extrínseca) e da *Protrombinase*...

É interessante destacar que alguns fatores de coagulação necessitam de modificações pós-sintéticas para funcionar adequadamente. Estamos nos referindo aos fatores “dependentes de vitamina K”, que constituem o chamado *Complexo Protrombínico*.

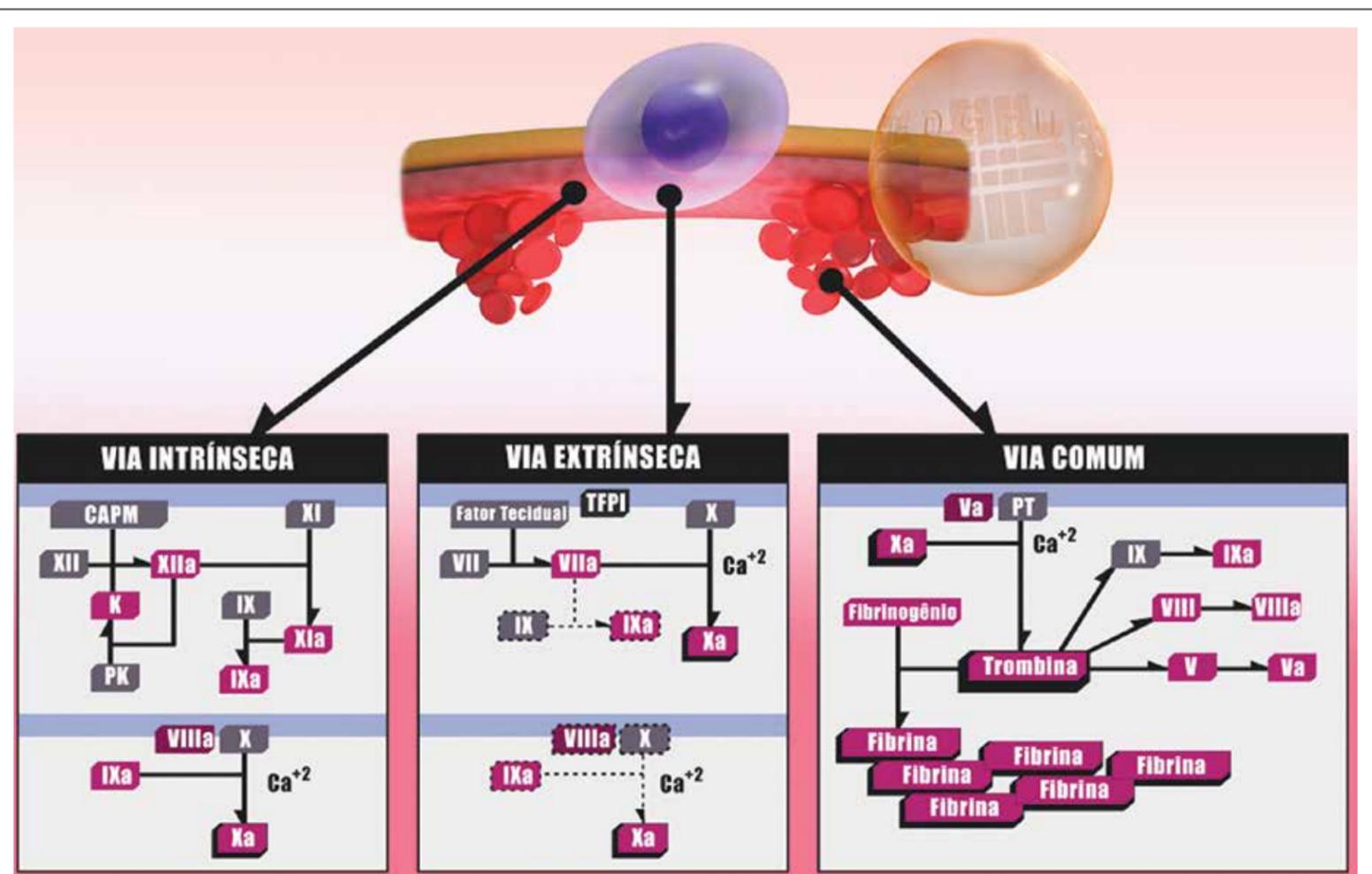
*Que fatores são esses?* São os fatores II, VII, IX, X, além das proteínas C e S (que na verdade são anticoagulantes). *E no que consiste esta modificação?* A vitamina K é necessária para a carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico dessas moléculas.

Já vimos no estudo da hemostasia primária a existência de um **fosfolipídio** (geralmente a fosfatidilserina), que confere à superfície das plaquetas ativadas propriedades pró-coagulantes. O fosfolipídio plaquetário serve como um “gancho” no qual se prendem os fatores de coagulação com resíduos carboxilados. Desse modo são formadas enzimas multimoleculares imprescindíveis para a cascata de coagulação: a **tenase** (X-ase, ou ativador do fator dez, do inglês “factor ten”) e a **protrombinase** (ativador da protrombina). Veremos sua composição adiante...

Vejamos agora as reações da cascata de coagulação propriamente dita...

Grande confusão é feita pelos estudantes que pensam que existem dois sistemas de coagulação! Na verdade, existem duas maneiras de fazer o sangue coagular no laboratório: são as famosas **via intrínseca** (ou sistema de contato) e **via extrínseca** (sistema que simula uma lesão tecidual). Saiba que na vida real apenas um processo de coagulação é operante (o qual, no entanto, utiliza trechos das duas vias citadas)... Acompanhe pela **FIGURA 5**.

*A via intrínseca é desencadeada pelo contato do sangue com uma superfície que tenha cargas elétricas negativas (vidro, caolin, colágeno). O exame utilizado para avaliá-la é o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, o “PTT”.*



**Fig. 5: Coagulação.** Observe que o sistema de coagulação é ativado após a exposição do colágeno (via intrínseca) e das células subendoteliais, que contêm fator tecidual (via extrínseca), culminando na formação da trombina e, finalmente, na rede de fibrina. As vias intrínseca e extrínseca terminam com a formação do fator Xa (protrombinase). Na via comum, forma-se a trombina, enzima capaz de converter o fibrinogênio em fibrina. As vias intrínseca e extrínseca se relacionam e interagem: a ativação do fator IX também pode ocorrer na via extrínseca por intermédio do fator VIIa. O complexo fator tecidual-fator VIIa é rapidamente inibido pelo TFPI. Maiores explicações no texto.

Nestas superfícies, o Cininogênio de Alto Peso Molecular (CAPM) ativa o fator XII (**fator de Hageman**), que por sua vez converte a pré-caliceína (PK) em caliceína (K). A caliceína aumenta a formação do fator XII numa alça de retroalimentação positiva... O fator XIIa também converte o fator XI em fator XIa. Este último, a partir do fator IX (fator anti-hemofílico B ou **fator de Christmas**), forma o fator IXa. Na superfície das plaquetas, utilizando seu componente fosfolipídico, e na presença de cálcio ionizado e do fator VIIIa, o fator IXa ativa o fator X (**fator de Stuart**). Esse complexo multimolecular é chamado de Tenase da via intrínseca! O produto dessa reação é o fator Xa. O fator VIII é ativado pela trombina (que será formada adiante).

*A via extrínseca é iniciada com a liberação do Fator Tecidual (TF, de “Tecidual Factor”), que está localizado nas células subendoteliais (músculo liso, fibroblastos) e entra em contato com o sangue em caso de lesão do endotélio. O exame que mede a eficiência desta via é o Tempo e Atividade da Protrombina, o famoso “TAP”.*

Na membrana celular, o fator VII (**pró-conver-tina**) se liga ao TF na presença de cálcio ionizado, convertendo-se em fator VIIa. O complexo TF-fator VIIa ativa o fator X (**fator de Stuart**), produzindo o fator Xa. Essa é a Tenase da via extrínseca! O fosfolipídio plaquetário e o cálcio ionizado também participam na formação deste complexo enzimático multimolecular...

*Ambas as vias convergem para a “via final comum” a partir do momento em que o fator X é ativado.*

O fator Xa também se liga ao fosfolipídio plaquetário para converter o fator II (**protrombina**) em fator IIa (**trombina**), na presença de cálcio ionizado e de um cofator – o fator Va. Esse complexo multimolecular é chamado de Protrombinase! Uma grande quantidade de trombina será formada nesse momento, devido ao mecanismo de amplificação da “cascata da coagulação”. A trombina transforma o fibrinogênio plasmático (fator I) em monômeros de fibrina, que se combinam para formar um polímero (rede de fibrina). A trombina também ativa os fatores V (**pró-acelerina**), VIII e XIII, além de ser um potente ativador plaquetário. As ligações fibrina-fibrina são estabilizadas (tornam-se covalentes) pela ação do fator XIIIa (fator estabilizador de fibrina). A rede de fibrina reveste e estabiliza o *plug* plaquetário, finalizando o processo hemostático.

*E como o sangue coagula na vida real? Acredita-se que o primeiro evento seja a exposição do fator tecidual! Recentemente se descobriu a existência de micropartículas circulantes, oriundas da membrana de monócitos/macrófagos, que contêm fator tecidual e iniciam a coagulação ao se combinarem com plaquetas ativadas. Isso parece ser importante para potencializar as pequenas quantidades de TF que surgem quando o endotélio vascular é lesado...*

Nem todos os constituintes da via intrínseca são necessários para a coagulação *in vivo*. De fato, pacientes que apresentam deficiências congênitas de fator XII, pré-caliceína, ou mesmo cininogênio de alto peso molecular, simplesmente não apresentam nenhum distúrbio hemorrágico, apesar de terem o PTT alargado!

*Mas se a via intrínseca não é importante para a coagulação “in vivo”, como explicar os graves distúrbios hemorrágicos decorrentes da deficiência hereditária do fator VIII (hemofilia A) e do fator IX (hemofilia B), dois fatores da via intrínseca?*

## QUADRO DE CONCEITOS VI

A TENASE DA VIA INTRÍNSECA SUSTENTA A CONTINUIDADE DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA...

Como podemos observar na **FIGURA 5**, o fator VIIa (da via extrínseca) também ativa o fator IX, que por sua vez ativa o fator X, na presença do fator VIIIa (*tenase da via intrínseca*). Isso quer dizer que a via extrínseca ativa a enzima mais importante da via intrínseca, retroalimentando positivamente o sistema (gerando trombina). Este fenômeno é crucial para a continuidade do processo, já que a *tenase da via extrínseca* (TF + VIIa) é rapidamente inativada pelo TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*), bloqueando a continuidade desta via. Logo, se houver deficiência dos fatores IX e VIII, um grave distúrbio da coagulação se instala (hemofilia)...

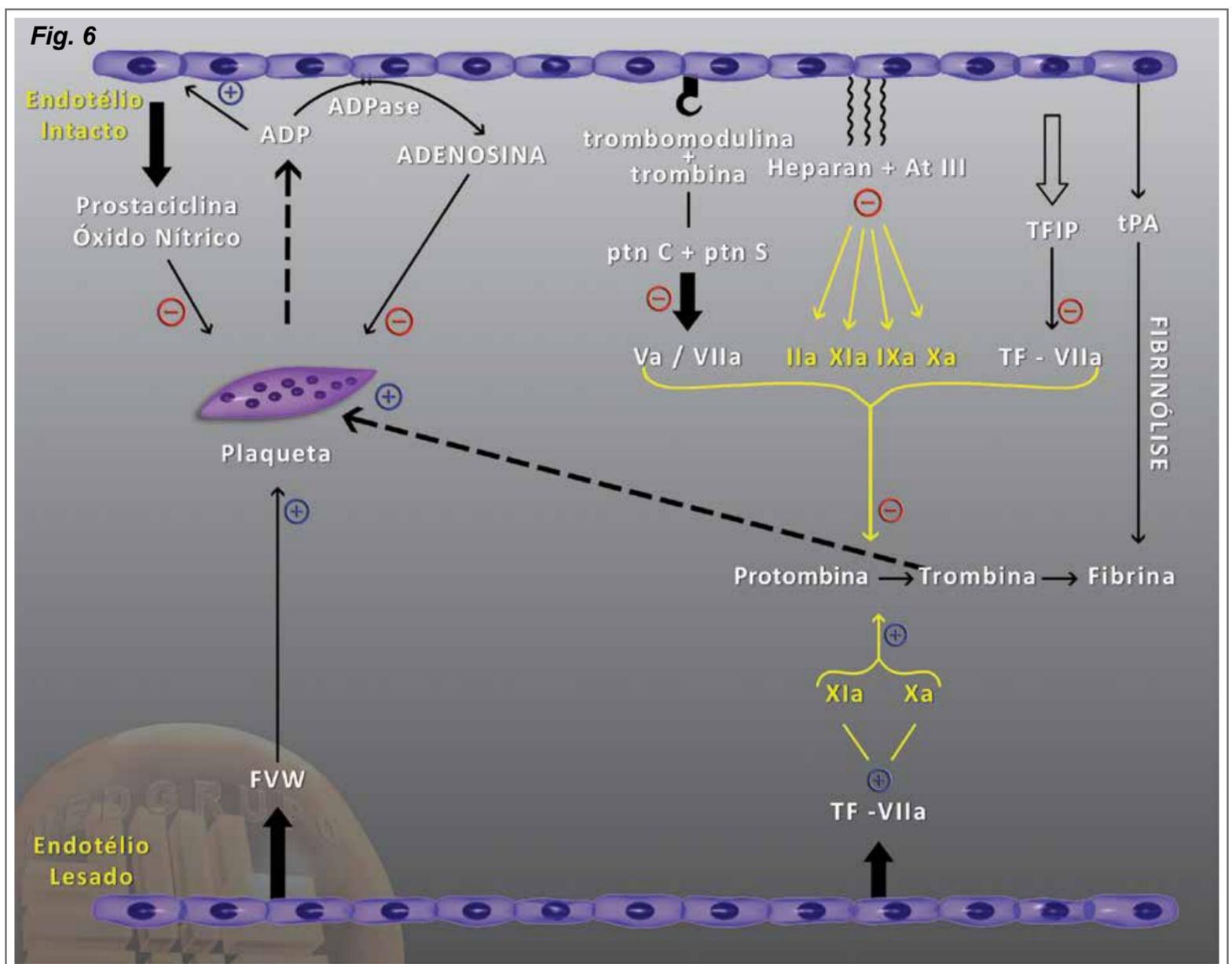
## V – AS CÉLULAS ENDOTELIAIS

O endotélio é um dos maiores ÓRGÃOS do corpo, revestindo uma superfície interna de aproximadamente 500 m<sup>2</sup>, estimando-se seu peso total em torno de 1 kg. Está representado por uma monocamada de células na interface entre o sangue e os tecidos, a qual é dotada de diversas propriedades, incluindo a **regulação da trombogênese**. Aproveite agora para compreender os mecanismos engenhosos dessa função especial, que está tão em voga no mundo da pesquisa científica...

### - Endotélio íntegro

Seu funcionamento mantém a fluidez do sangue! A simples presença de uma célula endotelial metabolicamente ativa é capaz de promover o bloqueio dos três passos da hemostasia primária (*adesão, ativação e agregação plaquetária*). Como se isso não bastasse, ela também consegue interromper a cascata da coagulação (hemostasia secundária)... Por fim, o endotélio está tão empenhado em cumprir essa tarefa que continuamente secreta agentes fibrinolíticos endógenos, o que garante a “poda” do coágulo caso ele se forme nas proximidades!

*Mas como a célula endotelial faz tudo isso? Acompanhe pela FIGURA 6...*



1) Inibição da hemostasia primária: em seu metabolismo basal o endotélio produz **Óxido Nítrico** e **Prostaciclina** ( $PGI_2$ ). Ambos têm meia-vida curta (segundos) e, portanto, não chegam a se afastar muito das proximidades de onde são secretados! Quando a plaqueta se aproxima da parede do vaso ela entra em contato com um microambiente “carregado” desses inibidores, e fica irresponsiva aos agonistas. Na membrana luminal do endotélio ainda existe um receptor que funciona como “ADPase” (CD 39), transformando o ADP – um dos grandes ativadores do processo hemostático – na molécula de Adenosina, um dos maiores inibidores da função plaquetária...

*As plaquetas são facilmente “irritáveis”, sendo ativadas por diversos tipos de “provação”... O endotélio demonstra grande habilidade em manter as plaquetas “tranquilas”, garantindo, contudo, o desencadeamento de reações “furiosas” apenas quando elas forem necessárias...*

### QUADRO DE CONCEITOS VII

“DESLIGAMENTO” PLAQUETÁRIO (DIPIRIDAMOL)

A prostaciclina e o óxido nítrico promovem aumento de AMPc e GMPc no citoplasma trombocitário. Estes mensageiros ativam quinases intracelulares, promovendo a fosforilação e inativação de proteínas envolvidas no processo de ativação plaquetária. Uma droga que “imita” esse processo é o **Dipiridamol** (Persantin®), que inibe a fosfodiesterase (bloqueando a degradação de AMPc e GMPc)! O aumento dos níveis citosólicos de nucleotídeos cíclicos “desliga” a plaqueta, que se torna irresponsiva aos agonistas...

2) Inibição da hemostasia secundária: cinco substâncias normalmente sintetizadas pelo endotélio concorrem para “cortar as vias” da coagulação em quase todos os seus passos...

- A **Trombomodulina**, expressa na superfície luminal, forma um complexo com a trombina quando esta última é sintetizada (na cascata de coagulação). Tal complexo ativa a **Proteína C**, também presente na membrana plasmática, que passa a degradar os fatores VIIIa (*via intrínseca*) e Va (*via final comum*).
- A **Proteína S** era tradicionalmente considerada um cofator da proteína C... Sem dúvidas ela tem esta função, mas hoje sabemos que ela também pode inativar, de maneira independente, os fatores Va, VIIIa, e a protrombinase (fator Xa).

### SAIBA MAIS...

#### ABIOFÍSICA E A “SAÚDE” DO ENDOTÉLIO

*O fluxo pulsátil de sangue submete a célula endotelial a três tipos de força física: (1) Distensão radial; (2) Tração longitudinal; e (3) Atrito de superfície (shear stress). Este último promove alterações no citoesqueleto que desencadeiam a formação de segundos-mensageiros intracelulares, os quais atuam em regiões do genoma cuja função é ativar a transcrição gênica (shear stress responsive elements). Diversos genes são assim expressos, e seus produtos são fundamentais para o adequado cumprimento de todas as funções endoteliais (por exemplo, a síntese de óxido nítrico, prostaciclina, moléculas de adesão, fatores de crescimento etc.)...*

- Moléculas de **Heparan-sulfato** (um proteoglicano) revestem a superfície do endotélio e ativam a antitrombina III circulante (o mesmo cofator da heparina). Tal interação acelera a hidrólise, pela AT III, dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X), interrompendo tanto a *via extrínseca* quanto a *via intrínseca* e a *via final comum*.
- O **Inibidor da Via do Fator Tecidual (TFPI)** inibe o complexo Fator Tecidual-VIIa-Xa, e corta a *via extrínseca* “pela raiz”!

### QUADRO DE CONCEITOS VIII

RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C

A “trombofilia” hereditária mais frequente na população (40-50% dos casos) é a **síndrome de resistência à proteína C ativada**. *Como ela funciona?* O fator V (via final comum) apresenta mutações genéticas que o tornam resistente à hidrólise exercida pela proteína C (fazendo a balança pender para o lado da coagulação)! Por ter sido descoberta por um grupo de pesquisadores na cidade de Leiden (Holanda), esta molécula foi chamada de **Fator V de Leiden**... O restante dos casos de trombofilia hereditária é atribuído às seguintes entidades: *mutação no gene da protrombina (G20210A), deficiência de proteína C, proteína S, antitrombina III* e, raramente, *as disfibrinogenemias*.

3) Estímulo à fibrinólise: diversas formas de “estresse”, como exercício, hipóxia, acidose, aumento da pressão venosa e a própria trombina promovem a liberação de *tPA* (Ativador Tecidual do Plasminogênio) pelas células endoteliais saudáveis... O *tPA* transforma o *plasminogênio* em *plasmina*, o principal agente fibrinolítico endógeno!

**Apenas o plasminogênio ligado à rede de fibrina é transformado em plasmina!!!** O plasminogênio que circula livre no plasma não é ativado, pois o *tPA* tem muito mais afinidade pelo complexo plasminogênio-fibrina... Isso permite uma fibrinólise extremamente seletiva: apenas onde houver coágulo! Após cumprir sua missão, a plasmina é inativada pela alfa-2-antiplasmina, que circula normalmente no plasma...

#### - Endotélio lesado

A qualquer momento o endotélio pode “virar o jogo”, e passar a fazer exatamente o contrário! Se a sua integridade mantinha um estado antitrombogênico, quando a célula endotelial for lesada uma série de estímulos pró-coagulantes entrará em cena... Para compreender a mudança, bastaria considerar que seu mau funcionamento implica perda de todos os mecanismos “antitrombo” previamente citados – *mas não é só isso!* De fato, o endotélio lesado agora participa ativamente do processo hemostático/trombótico... Vejamos alguns exemplos de como ele faz isso...

Um dos mais significativos é a presença dos **Corpúsculos de Weibel-Palade** nas artérias da macrovasculatura (vasos > 100 micra). Tal organela lembra os grânulos-alfa das plaquetas,

pois contém fvW em grandes quantidades, além de receptores transmembrana de adesão, como a P-selectina. Estão relacionados à função hemostática na medida em que liberam seus conteúdos após lesão vascular. Possivelmente, este fenômeno aumenta a probabilidade de plaquetas ainda inativas se aderirem em vasos com fluxo sanguíneo elevado...

### QUADRO DE CONCEITOS IX

DEFICIÊNCIA HEREDITÁRIA DE PROTEÍNA C

Três síndromes clínicas representam esta condição: (1) **Tromboembolismo venoso recorrente**; (2) **Purpura Fulminans Neonatal**; e (3) **Necrose cutânea induzida pelo warfarin**. Parece não haver relação com trombose arterial (ou seja, não é causa de AVC isquêmico em jovens), mas a deficiência de proteína C está presente em alguns casos de *TVP-TEP* recorrente. Em 70% das vezes a trombose venosa é espontânea (não há outros fatores de risco)... A **Purpura Fulminans Neonatal** acomete os raros pacientes com ausência completa de proteína C (homozigóticos): no 1º dia de vida desenvolve-se um quadro gravíssimo de coagulação intravascular disseminada, geralmente fatal... A **necrose cutânea induzida por warfarin** é resultante de um estado transitório de hipercoagulabilidade, consequente à inibição da vitamina K. Seu mecanismo é a queda brusca dos níveis de proteína C, antes da redução nos níveis de outros fatores vit. K-dependentes (II, VII, IX, X). Tal fenômeno acontece porque a PTN C tem meia-vida mais curta... As lesões aparecem nos primeiros dias de uso e são caracterizadas por grandes placas de necrose em mamas, tronco e extremidades. O tratamento deve ser feito o mais rápido possível, e consiste em: vitamina K, plasma fresco congelado (contém PTN C), heparina plena e, mais recentemente, PTN C concentrada (*Ceprothin*).

Contudo, a estrutura universalmente responsável pela adesão e ativação primária das plaquetas é a **matriz subendotelial**! Esta complexa trama molecular recebe elementos sintetizados tanto pelas células da parede do vaso (miócitos, fibroblastos) quanto pelas próprias células endoteliais. O principal constituinte envolvido nas reações hemostáticas é o **colágeno**, mas outras “substâncias adesivas”, como a **fibronectina**, a **vitronectina** e a **laminina**, também exercem esta função.

Um dos aspectos da hemostasia mais estudados na atualidade são as suas interações com o sistema imunoinflamatório...

Mesmo sem lesão traumática, as células endoteliais podem “desligar” seus mecanismos antitrombóticos graças aos efeitos de citocinas pró-inflamatórias! Por exemplo, o TNF-alfa e a IL-1 reduzem os níveis de trombomodulina na superfície da membrana plasmática e “forçam” a síntese do fator tecidual, o qual normalmente não é encontrado no endotélio... Estes fenômenos são comuns nas placas de ateroma (*disfunção endotelial*) e podem explicar o risco de trombose observado (*tendência pró-coagulante*)...

Endotoxinas bacterianas (ex.: LPS, ou lipopolissacarídeo) induzem as células endoteliais a aumentarem a síntese de PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio). O PAI-1 inibe diretamente o tPA, justificando um “autobloqueio” na capacidade fibrinolítica, o que vira a balança para o lado da trombose... Diversas alterações da parede vascular têm sido descritas na sepse, explicando não apenas os distúrbios hemostáticos (por exemplo, a *Coagulação Intravascular Disseminada*) como também os transtornos do controle hemodinâmico (por exemplo, o *Choque Séptico*, pelo aumento nos níveis da forma induzível da *Óxido Nítrico Sintetase* e consequente vasodilatação generalizada...).

Outro mecanismo de hipercoagulabilidade dos estados inflamatórios é a diminuição nos níveis de proteína S... Existem duas formas de proteína S: livre e ligada ao C4b. Este último é um reagente de fase aguda, logo, seu nível sérico aumenta durante a resposta inflamatória... Ora, se o C4b aumenta, a concentração da forma livre da proteína S cai, pois o equilíbrio químico se desloca para o lado da fração ligada ao C4b! Como se pode perceber, são várias as maneiras pelas quais um insulto inflamatório consegue interferir na capacidade orgânica de evitar a trombose...

## **A**VALIAÇÃO DO PACIENTE COM DISTÚRPIO DA HEMOSTASIA

### 1- História e Exame Físico

- *Quando suspeitar de um distúrbio hereditário da hemostasia?*

Os distúrbios hereditários da hemostasia geralmente se manifestam na infância, mas eventualmente podem aparecer pela primeira vez na fase adulta. Os distúrbios mais graves, como a hemofilia A, geralmente se manifestam assim que a criança começa a deambular longe dos pais (3-4 anos), tornando-se mais suscetível ao trauma. Os distúrbios mais brandos, como a doença de von Willebrand, podem passar despercebidos até a realização de uma extração dentária, de uma amigdalectomia ou outras cirurgias. Como parâmetro, sabemos que a extração de um dente molar pode sangrar intensamente por até uma hora e pode sangrar discretamente por até dois dias. A necessidade de hemotransfusão durante a extração dentária ou durante uma cirurgia que normalmente não exige reposição de hemácias deve sempre levantar a suspeita de um distúrbio hemostático! A história familiar pode ajudar se for positiva. Mas se for negativa não exclui os distúrbios hereditários da hemostasia... A hemofilia A, por exemplo, tem história familiar negativa em 35% dos casos. O tipo de hemorragia nas desordens hereditárias geralmente pode ser bem discernido entre um distúrbio plaquetário e um distúrbio da coagulação (ver adiante).

- *Quando suspeitar de um distúrbio adquirido da hemostasia?*

Os distúrbios adquiridos da hemostasia geralmente vêm acompanhados dos outros sinais e sintomas da doença de base ou pela história de uso recente de algum medicamento. A doença de base costuma dominar o quadro... A coagulação intravascular disseminada normalmente se associa à sepse ou às gestações complicadas. O hepatopata com distúrbio da coagulação apresenta sinais de insuficiência hepática e hipertensão porta. O renal crônico que sangra geralmente também tem outras manifestações da síndrome urêmica. A trombocitopenia adquirida pode estar ou não relacionada a uma causa secundária (leucemia, anemia aplásica, lúpus, infecção etc.). A Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI) idiopática é o principal distúrbio idiopático adquirido da hemostasia. Nas desordens adquiridas da hemostasia, é comum a associação de distúrbio plaquetário com coagulopatia, podendo ter o sangramento características mistas (ver adiante), como na CIVD...

### **Onde está o problema – na Hemostasia Primária (Plaquetas) ou na Hemostasia Secundária (Coagulação)?**

- ◆ **Sangramento Plaquetário:** predomina na pele e nas mucosas. Os sinais e sintomas mais frequentes são: gengivorragia, epistaxe, menorragia (se for mulher), hematúria, petéquias e equimoses (particularmente em tronco e de grande tamanho). As petéquias e equimoses são tipos de **púrpura (FIGURAS 7 e 8)**, definida como uma “mancha” cutânea por extravasamento de hemácias por pequenos vasos. As petéquias são manchas puntiformes decorrentes de hemorragias capilares na derme. Geralmente ocorrem em grupo, predominando nas regiões dependentes de gravidade (membros inferiores, nádegas) ou submetidas à pressão externa (ex.: cintura). A púrpura também pode ocorrer nas doenças vasculares, como vasculites cutâneas primárias, infecciosas, escorbuto (deficiência de vitamina C) e certas vasculopatias hereditárias, como a síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditária). Outra característica dos distúrbios plaquetários é a persistência do sangramento após cortes superficiais (ex.: após fazer a barba), já que o defeito está na hemostasia primária. Esse problema também pode surgir após uma cirurgia (ex.: extração dentária). O sangramento persiste em pequenas quantidades por longos períodos, mas pode ser controlado por tamponamento mecânico.



**Fig. 7:** Uma equimose típica de um paciente trombocitopênico.

♦ **Sangramento por Coagulopatia:** predomina nos órgãos e tecidos internos. Os sinais e sintomas mais frequentes são: hemartrose, hematoma dissecante profundo (**FIGURAS 9 e 10**), hematomas musculares, retroperitoneais ou em órgãos internos. O hematoma é definido como uma “coleção de sangue”, podendo eventualmente ter efeito compressivo, do tipo pseudotumor. A hemartrose, por razões desconhecidas, ocorre preferencialmente nas hemofilias. Após extração dentária ou outras cirurgias, o sangramento cessa de imediato, entretanto recidiva horas depois como um sangramento de grande monta e de difícil controle, refletindo problemas com a hemostasia secundária.



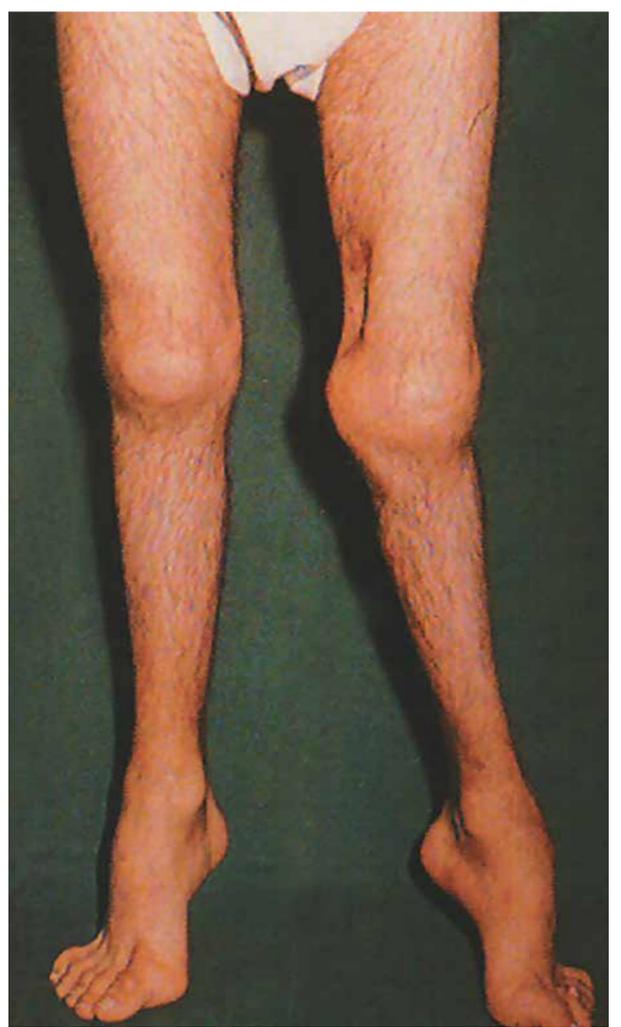
**Fig. 8:** Petéquias no braço de uma criança trombocitopênica.

**Alguns sangramentos são comuns aos dois tipos de desordem hemostática**, tais como: hemorragia cerebral, hemorragia retiniana, hemorragia digestiva, hematúria, menorragia. Podem ser espontâneos ou precipitados por pequenos traumas, sendo o risco maior quanto mais grave for o distúrbio de base.

## 2- Provas da Hemostasia – Quais são e o que Significam?

As provas laboratoriais da hemostasia, chamadas corriqueiramente (e erroneamente) de “coagulograma”, são de extrema importância na avaliação de uma suposta desordem hemostática. No entanto, quando solicitadas sem indicação – ou interpretadas incorretamente – podem levar a conclusões precipitadas e desnortear o médico em sua tomada de decisão...

Faremos aqui uma revisão das principais provas hemostáticas, a saber: (1) Contagem Plaquetária; (2) Índices Plaquetários; (3) Tempo de Retração do Coágulo; (4) Tempo de Sangramento; (5) Tempo de Coagulação; (6) Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada – PTTa; (7) Tempo de Protrombina –TP; (8) Tempo de Trombina; (9) Dosagem do Fibrinogênio Plasmático.



**Fig. 9:** Hemartrose espontânea em um hemofílico A.



**Fig. 10:** Hematoma dissecante profundo em um hemofílico após uma injeção intramuscular.

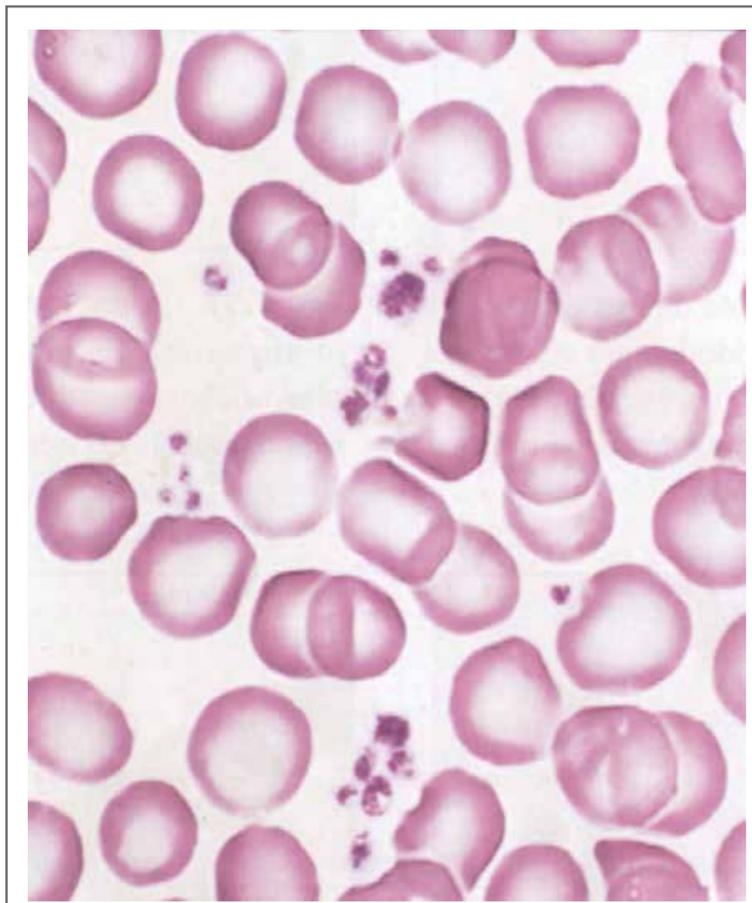
## QUADRO DE CONCEITOS X

### PLAQUETOPENIA INTENSA

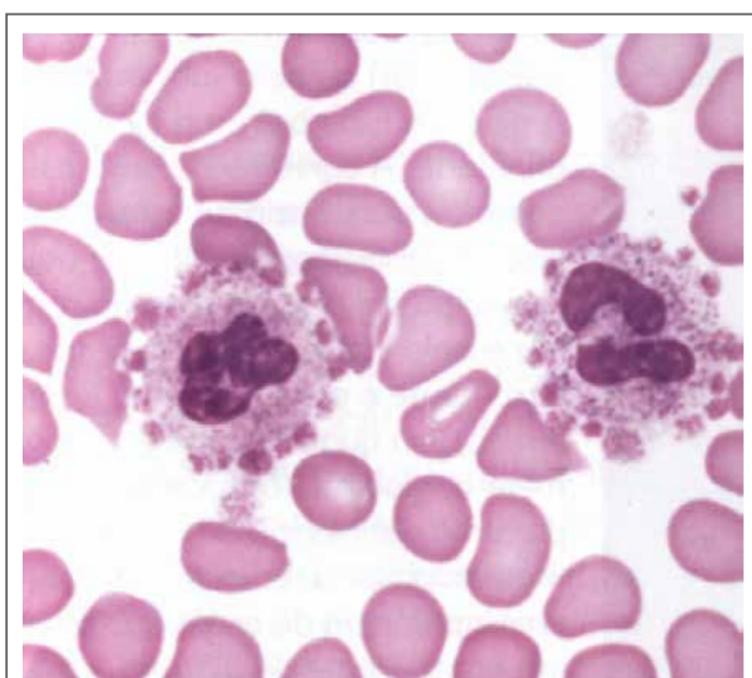
O paciente extremamente plaquetopênico pode sangrar **como se tivesse um distúrbio da hemostasia secundária** (ao contrário do padrão cutaneomucoso que normalmente esperaríamos)! *Você consegue imaginar uma explicação para isso???* Bem, já enfatizamos a importância das plaquetas para o sistema de coagulação... Lembra do fosfolípido plaquetário (fosfatidilserina, chamada de *Fator Plaquetário ou Fator III*)? A formação dos complexos enzimáticos multimoleculares (as duas tenases e a protrombinase) acontece graças ao “ancoramento” propiciado pela superfície fosfolipídica rica em “fator plaquetário”. Na vigência de trombocitopenia extrema (por exemplo, abaixo de 10.000 céls/ml), o paciente desenvolve *deficit* de fosfolípido, e o sistema de coagulação também acaba sendo prejudicado! Plaquetopenia leve a moderada não apresenta este problema, pois é necessário um número relativamente pequeno de plaquetas para que se tenha fosfolípido suficiente para o processo de hemostasia secundária...

## 2.1- Contagem Plaquetária e Índices Plaquetários

A plaquetometria normal varia entre 150.000-450.000/mm<sup>3</sup>. Este exame pode ser realizado por automação (aparelho Coulter) ou pela contagem manual no esfregaço periférico. Apesar de prático, o método do Coulter pode falhar, revelando baixas contagens plaquetárias em pacientes com plaquetometria normal – pseudotrombocitopenia. São dois os principais mecanismos: (1) o anticoagulante – especialmente o EDTA – pode formar *clumps* plaquetários (**FIGURA 11**), que podem ser contados como hemácias ou leucócitos; (2) satelitismo plaquetário – o arranjo de plaquetas em volta dos neutrófilos (**FIGURA 12**). Outros fatores menos comuns são a presença de uma crioa-glutinina plaquetária, as paraproteinemias e as plaquetas gigantes. Sempre que a plaquetometria for desproporcional à clínica do paciente ou totalmente inexplicada, devemos confirmá-la pela contagem manual. No aumento de 100 vezes, cada plaqueta visualizada corresponde a 10.000/mm<sup>3</sup>.

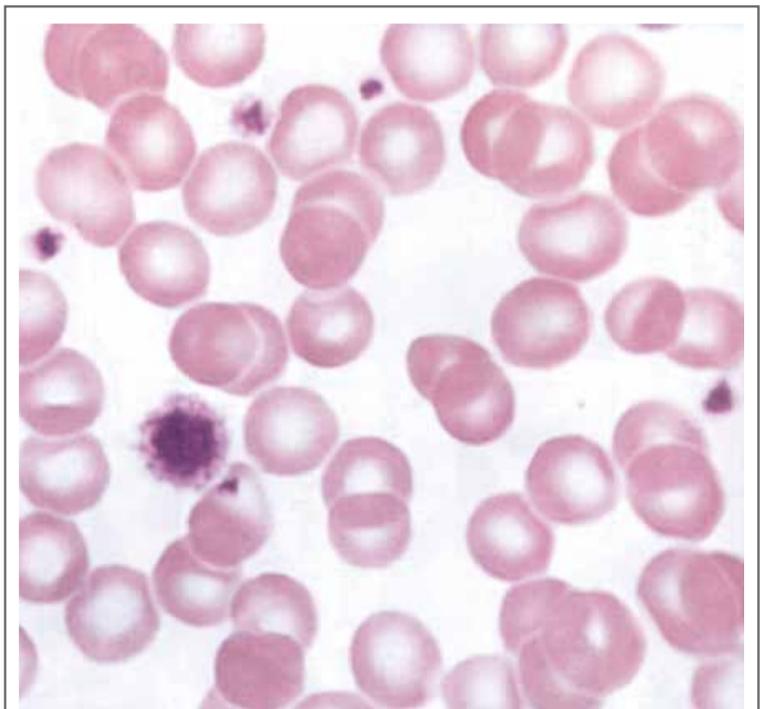


**Fig. 11:** Clumps plaquetários.



**Fig. 12:** Satelitismo plaquetário.

Os índices plaquetários principais são o VPM (Volume Plaquetário Médio) e o PDW (índice de anisocitose plaquetária ou *Platelet Distribution Width*). O aumento do VPM (normal: 3-12 fL) sugere destruição periférica de plaquetas, como na PTI (Púrpura Trombocitopênica Imune) e na PTT (Púrpura Trombocitopênica Trombótica). O estímulo aos megacariócitos da medula leva à liberação de plaquetas maiores (megatrombócitos – **FIGURA 13**). Outra causa de aumento do VPM é a síndrome de Bernard-Soulier (desordem genética da função plaquetária), na qual aparecem plaquetas gigantes. As causas de trombocitopenia por disfunção da medula óssea (ex.: aplasia) cursam com plaquetas de tamanho normal. A síndrome de Wiskott-Aldrich cursa com plaquetas pequenas. O aumento do VPM geralmente é acompanhado pelo aumento do PDW.



**Fig. 13:** Megatrombócito e quatro plaquetas de tamanho normal.

## 2.2- Tempo de Sangramento (TS)

O tempo de sangramento é o tempo necessário para que um pequeno corte superficial na pele pare de sangrar. Geralmente é feito por uma lanceta padronizada no lobo auricular (Teste de Duke), com uma incisão em torno de 1 mm de profundidade, ou na pele do antebraço (teste de Ivy). O TS depende da hemostasia primária (plaquetas, fator de von Willebrand), mas também da integridade vascular cutânea. O valor normal é de **3-7min**. O método, apesar de simples e barato, não é muito fidedigno e apresenta variações diárias e interexaminador, não sendo um bom parâmetro pré-operatório em pacientes sem história de sangramento (ou seja, **NÃO** se deve pedir TS “de rotina” no pré-op). Este exame deve ser valorizado apenas se houver forte suspeita de um distúrbio da hemostasia primária... Nesta situação, um TS significativamente alargado (> 10min), diante de plaquetometria normal, sugere (1) doença de von Willebrand; ou (2) um distúrbio genético da função plaquetária (trombastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier); ou (3) adquirido (uremia, circulação extracorpórea, paraproteinemia).

### Correlação entre a Plaquetometria e a Possibilidade de Sangramento

> 100.000/mm<sup>3</sup> – não há risco de sangramento anormal

50.000-100.000/mm<sup>3</sup> – eventual sangramento acima do normal após trauma grave

20.000-50.000/mm<sup>3</sup> – sangramento acima do normal após trauma ou cirurgia; eventual sangramento espontâneo (especialmente quando < 30.000/mm<sup>3</sup>)

10.000-20.000/mm<sup>3</sup> – sangramento espontâneo comum

< 10.000/mm<sup>3</sup> – risco de sangramento grave ou incontrolável

< 5.000/mm<sup>3</sup> – risco muito alto de sangramento grave e fatal

### 2.3- Tempo de Retração do Coágulo

Este teste foi colocado aqui, logo após o tempo de sangramento, pois encontra-se aumentado na trombocitopenia com plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> e na trombastenia de Glanzmann, um distúrbio hereditário da função plaquetária. O tempo de retração do coágulo normal é de 1-3h. Está reduzido nos estados de hiperfibrinólise. Vale ressaltar que se trata de um método pouco utilizado na prática...

### 2.4- Tempo de Coagulação (TC)

O tempo de coagulação, ou Teste de Lee-White, é o tempo necessário para que o sangue coagule dentro de um tubo de ensaio, à temperatura da nossa mão (36-37°C). O valor normal é de **5-10 min**. Como no sangue circulante não existe o fator tecidual, a coagulação é ativada apenas pela via intrínseca, através do contato com o vidro do tubo (superfície negativa). O TC está elevado quando há uma deficiência *grave* de algum fator da via intrínseca ou comum da coagulação. Nas deficiências *leves e moderadas*, encontra-se normal (baixa sensibilidade).

### 2.5- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (PTTa)

Este teste é feito no plasma descalcificado, pelo uso do quelante citrato (“tubo de tampa azul”). Adiciona-se o fator 3 plaquetário (fosfolípido), proveniente do extrato de cérebro animal (cefalina), contando-se o tempo a partir da adição do cálcio ionizado. A “cefalina” não contém o fator tecidual (TF), sendo chamada, portanto, de “tromboplastina parcial” (“tromboplastina” é um termo usado para nomear qualquer substância derivada de tecido que contribua para a coagulação). *Como a coagulação é iniciada no PTT?* Como não há TF, o processo só pode ser iniciado pela via intrínseca, ou seja, pelo contato com o vidro do tubo de ensaio. Para acelerar o processo, adicionam-se partí-

culas de vidro (caolin), quando então o exame ganha a nomenclatura “ativado” (PTTa). O valor normal encontra-se entre **25-35s**, na maioria dos laboratórios.

Clinicamente, o resultado do PTTa deve ser interpretado em função da relação entre o tempo do paciente e o tempo de controle (feito com vários plasmas humanos de indivíduos normais). Por exemplo, se o controle for 30s e o tempo do paciente for 60s, a relação do PTTa é 2 (Rel. = 2).

◆ O PTTa está alargado nas coagulopatias da via intrínseca ou via comum, geralmente quando há deficiência moderada ou grave (< 25% da atividade normal) de apenas um fator ou quando há deficiência leve a moderada de vários fatores ao mesmo tempo. As condições que mais elevam o PTTa são: uso de heparina não fracionada, deficiência do fator VIII (hemofilia A), deficiência do fator IX (hemofilia B), CIVD e presença de inibidores circulantes (anticorpos antifator VIII, anticoagulante lúpico etc.). Este último é um anticorpo antifosfolípido que bloqueia a “cefalina” (“tromboplastina parcial”). Vale lembrar que, na doença de von Willebrand, pode haver uma deficiência leve a moderada do fator VIII, não a ponto de causar hemofilia, mas capaz de alargar o PTTa.

### 2.6- Tempo de Protrombina (TP ou TAP)

Também é feito no plasma descalcificado pelo uso de citrato (“tubo de tampa azul”). A diferença em relação ao PTT é a adição de um extrato de tecido animal que contém, além do fosfolípido plaquetário, o próprio fator tecidual. Tal extrato é denominado “tromboplastina completa”. Diversas são as “tromboplastinas” utilizadas, variando conforme o lote do produto, por exemplo: tromboplastina derivada do extrato de cérebro bovino. Ao se adicionar o cálcio ionizado, a coagulação é prontamente iniciada pela via extrínseca (fator tecidual-fator VII), portanto, procede de forma mais rápida. O valor normal é **10-13s**.

Clinicamente, o resultado do TP pode ser dado em termos da relação entre o tempo do paciente e o tempo controle (feito com vários plasmas humanos de indivíduos normais) e pela “Atividade de Protrombina”. Se, por exemplo, o controle for 12s e o tempo do paciente for 18s, a relação será 1,5 e a atividade de protrombina será 50%. Normalmente existe uma tabela de correlação entre a relação do TP e a Atividade de Protrombina (ver no final do capítulo).

Como existe grande variação entre as tromboplastinas utilizadas entre os diversos kits ou lotes, criou-se um fator de correção para a tromboplastina considerado padrão pela OMS. Esta correção é feita elevando-se a relação do TP ao **ISI** (*International Sensitivity Index*) e é denominada **INR** (*International Normalized Ratio*). Veja a fórmula:

$$\text{INR} = \text{Rel TP}^{\text{ISI}}$$

O ISI é considerado 1 quando a tromboplastina utilizada é a padrão (pela OMS). Um número elevado a 1 é ele próprio – portanto, no kit padrão, não é preciso corrigir a relação do TP: o INR é a própria relação! Em nosso meio, os kits não são o padrão, possuindo um ISI variando entre 1,10 a 1,20.

◆ O TP e o INR estão elevados nas coagulopatias da via extrínseca ou comum, geralmente quando a deficiência é moderada ou grave. As condições que mais elevam este tempo são: uso de cumarínicos (warfarim), deficiência de vitamina K, insuficiência hepática, deficiência do fator VII e deficiência do fator X. A anticoagulação por cumarínicos é eficaz a partir de um INR de 2 e traz maiores riscos de hemorragia com um INR acima de 3,5. A heparina geralmente não alarga o TP, pois algumas tromboplastinas utilizadas no teste podem ter atividade inibidora da heparina.

## 2.7- Tempo de Trombina e Dosagem do Fibrinogênio Plasmático

O Tempo de Trombina (TT) é medido adicionando-se trombina humana a uma amostra de plasma. A trombina converte o fibrinogênio solúvel em fibrina, formando o coágulo. O tempo normal é de **5-15s**, sendo que, após 60 segundos, o coágulo encontra-se sólido, firme e aderente à parede do tubo quando este é invertido. Um tempo de trombina alargado ou a formação de um coágulo sem as características citadas significa que existe afibrinogenemia, hipofibrinogenemia (fibrinogênio plasmático < 100 mg/dl) ou disfibrinogenemia. A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é o principal exemplo de hipofibrinogenemia grave adquirida. O TT também está alargado na presença de fatores antitrombóticos, como a heparina e o veneno botrópico. Neste caso, usa-se o **Teste de Reptilase**, um teste baseado no efeito trombina-símile da reptilase (um veneno de cobra). Este só estará alargado nos distúrbios do fibrinogênio, não no uso de heparina ou envenenamento botrópico.

Atualmente, utiliza-se com mais frequência a dosagem direta do fibrinogênio plasmático para o diagnóstico da hipofibrinogenemia. O valor normal é acima de 100 mg/dl. A hipofibrinogenemia hereditária e a CIVD são as principais entidades que alteram esses valores. Na disfibrinogenemia hereditária o tempo de trombina pode estar alargado, mas a dosagem do fibrinogênio plasmático pode estar normal.

## 3 - Provas da Hemostasia – Como Utilizá-las?

Estamos diante de um paciente com suspeita de distúrbio hemostático. Por onde começamos? Como interpretar o resultado dos exames e qual é o próximo passo?

**Para começar, utilizaremos as quatro principais “Provas da Hemostasia” como screening:** (1) *Contagem plaquetária*; (2) *Tempo de San-*

*gramento*; (3) *TAP* e (4) *PTTa*. As duas primeiras medem a hemostasia primária, e as duas últimas, a hemostasia secundária. Nos pacientes que apresentam sangramento com padrão clássico de distúrbio da hemostasia primária (sangramento imediato após procedimentos cirúrgicos, sangramento mucocutâneo), os primeiros testes a serem pedidos devem ser a contagem plaquetária e o Tempo de Sangramento (TS). Se a suspeita inicial for de distúrbio da hemostasia secundária (hemartrose, hematoma profundo), o TAP e o PTTa são os exames mais importantes. Nas diáteses hemorrágicas não características, todos os testes devem ser analisados.

**1-** Se houver trombocitopenia significativa (< 50.000/mm<sup>3</sup>), com PTTa e TAP normais (sem coagulopatia), o diagnóstico está claro. Devemos procurar as causas de trombocitopenia – Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), anemia aplásica, leucemia, hipersplenismo etc. Só para lembrar: a trombocitopenia justifica o prolongamento do TS e do tempo de retração do coágulo.

**2-** Se houver trombocitopenia + coagulopatia (alargamento do PTTa e/ou do TAP), devemos em insuficiência hepática com hipersplenismo, CIVD ou uso de heparina (a heparina, além de alargar o PTTa, pode induzir trombocitopenia imunomediada). Para a pesquisa de CIVD devemos solicitar o tempo de trombina, ou a dosagem do fibrinogênio plasmático, e dosar os Produtos de Degradação de Fibrina (PDF). Se fibrinogênio baixo e PDF altos, confirma-se CIVD.

**3-** Se a plaquetometria for normal, mas o Tempo de Sangramento (TS) for anormal (> 10min), a suspeita recai sobre a doença de von Willebrand ou os distúrbios hereditários da função plaquetária (raros) ou adquiridos (uremia etc.). *A presença da combinação TS alargado + PTTa alargado, com o restante das provas hemostáticas normais, indica doença de von Willebrand! Neste distúrbio hereditário relativamente comum a deficiência parcial do fator VIII explica o alargamento do PTTa* (maiores detalhes no capítulo 3).

**4-** Se as provas da hemostasia primária forem normais, mas as da hemostasia secundária (PTTa e TAP) estiveram alteradas, teremos as possibilidades abaixo:

**PTTa alterado e TAP normal** (o problema está na Via Intrínseca!): uso de heparina, deficiências hereditárias da via intrínseca, como fator VIII (hemofilia A), fator IX (hemofilia B), fator XI, doença de von Willebrand (redução de fator VIII), anticorpos antifator VIII, IX ou XI. As deficiências de fator XII, pré-caliceína ou cininogênio de alto peso molecular alargam o PTTa mas não se associam a sangramento (pois, como vimos, as etapas iniciais da via intrínseca não são importantes para a coagulação do sangue *in vivo*)!!!

*Desordem provavelmente adquirida* – pensar em uso de heparina ou anticorpo antifator VIII.

*Desordem provavelmente hereditária* – pensar em hemofilia e quantificar fatores da via intrínseca cuja deficiência pode levar ao sangramento (VIII, IX, XI).

**PTTa normal e TAP alterado** (o problema está na Via Extrínseca!): insuficiência hepática, deficiência de vitamina K (por exemplo: colestase), uso de cumarínicos (nesses 3 casos a deficiência predominante é do fator VII), alguns casos de CIVD, anticorpo antifator VII, deficiência hereditária da via extrínseca (fator VII).

*Desordem provavelmente adquirida* – pensar em insuficiência hepática, deficiência de vitamina K ou uso de cumarínicos.

*Desordem provavelmente hereditária* – quantificar o fator VII.

**PTTa e TAP alterados** (o problema está na Via Comum): insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de cumarínicos, uso de heparina, CIVD e deficiências hereditárias da via comum (fibrinogênio, protrombina, fator X ou fator V).

*Desordem provavelmente adquirida* – medir o Tempo de Trombina (TT) ou dosagem diretamente o fibrinogênio plasmático, dosar os PDF. Se anormais, praticamente confirma CIVD; se normais, pensar em

insuficiência hepática, deficiência de vitamina K ou uso de cumarínicos.

*Desordem provavelmente hereditária* – quantificar os fatores da via comum (fibrinogênio, protrombina, fator X ou fator V). O TT está alterado nos distúrbios do fibrinogênio (pedir testes especiais para disfibrinogenemia).

**PTTa e TAP normais:** se todos os testes convencionais da hemostasia estiverem normais, incluindo aqueles da hemostasia primária, as hipóteses passam a ser: (1) doença de von Willebrand (alguns casos podem ter TS e PTTa normais); (2) hiperfibrinólise; (3) deficiência de fator XIII; (4) disfibrinogenemia.

*Desordem provavelmente adquirida* – pensar em distúrbios relacionados à hiperfibrinólise. O teste da lise da euglobulina e o aumento dos PDF (Produto de Degradação da Fibrina) confirmam o diagnóstico.

*Desordem provavelmente hereditária* – considerar deficiência de fator XIII, deficiência de alfa-2-antiplasmina e disfibrinogenemia. O exame mais importante nesse momento é o Teste da Solubilidade do Coágulo a Ureia 5M (molar). Este teste é feito adicionando-se ureia na concentração 5M ao coágulo formado. Normalmente, não há dissolução – se houver, há forte suspeita da deficiência de fator XIII. Na deficiência de alfa-2-antiplasmina, o Teste da Lise da Euglobulina pode sugerir o diagnóstico.

**Tabela de Interconversão do Tempo de Protrombina (TP) em segundos para Atividade (A%)**

TP do Paciente em segundos	TP do Plasma de Referência em segundos				
	11	12	13	14	15
11	100%	> 100%	> 100%	> 100%	> 100%
11,5	92%	> 100%	> 100%	> 100%	> 100%
12	85%	100%	> 100%	> 100%	> 100%
12,5	78%	93%	> 100%	> 100%	> 100%
13	72%	82%	100%	> 100%	> 100%
13,5	66%	80%	94%	> 100%	> 100%
14	60%	74%	88%	100%	> 100%
14,5	55%	68%	82%	94%	> 100%
15	50%	62%	76%	88%	100%
15,5	45%	57%	70%	82%	94%
16	40%	50%	65%	76%	88%
17	36%	42%	54%	65%	77%
18	33%	37%	43%	54%	66%
19	31%	34%	38%	44%	57%
20	29%	32%	35%	39%	48%
21	27%	30%	32,5%	36%	41%
22	25,5%	28%	30,5%	34%	38%
23	24%	26,5%	28,5%	32%	36%
24	23%	25%	26,5%	31%	34%
25	22%	23,5%	25%	28,5%	32%
26	21%	22%	24%	27%	30%
27	20%	21%	23%	25,5%	28%
28	19%	20%	22%	24%	26%
29	18%	19%	21%	23%	25,5%
30	17%	18%	20%	22%	24%

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Fogarty PF et al. Disorders of Hemostasis I: Coagulation. In: Rodgers GP, (editors) et al. *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Greer, JP.; Forrester, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
9. Watson, SP. Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes [In Process Citation]. *Thromb Haemost* 1999; 82:365.
10. Coughlin, SR. Protease-activated receptors and platelet function [In Process Citation]. *Thromb Haemost* 1999; 82:353.
11. Coughlin, SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407:258.
12. Kahn, ML, Zheng, YW, Huang, W, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998; 394:690.
13. Clemetson, KJ. Platelet GPIb-V-IX complex. *Thromb Haemost* 1997; 78:266.
14. Lopez, JA, Andrews, RK, Afshar-Khargan, V, Berndt, MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91:4397.
15. Sixma, JJ, van Zanten, GH, Huizinga, EG, et al. Platelet adhesion to collagen: an update. *Thromb Haemost* 1997; 78:434.
16. Savage, B, Saldivar, E, Ruggeri, ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; 84:289.
17. Bennet, JS, Vilaire, G. Exposure of platelet fibrinogen receptors by ADP and epinephrine. *J Clin Invest* 1979; 64:1393.
18. Savage, B, Shattil, SJ, Ruggeri, ZM. Modulation of platelet function through adhesion receptors: A dual role for glycoprotein IIb-IIIa (integrin alpha IIb beta 3) mediated by fibrinogen and glycoprotein Ib-von Willebrand factor. *J Biol Chem* 1992; 267:11300.
19. Karczewski, J, Knudsen, KA, Smith, L, et al. The interaction of thrombospondin with platelet glycoprotein GPIIb-IIIa. *J Biol Chem* 1989; 264:21322.
20. Shattil, SJ, Kashiwagi, H, Pampori, N. Integrin signaling: The platelet paradigm. *Blood* 1998; 91:2645.
21. Hodivala-Dilke, KM, McHugh, KP, Tsakiris, DA, et al. Beta3-integrin-deficient mice are a model for Glanzmann thrombasthenia showing placental defects and reduced survival. *J Clin Invest* 1999; 103:229.
22. Kroll, MH, Schafer, AI. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood* 1989; 74:1181.
23. Gawaz, M, Neumann, FJ, Dickfeld, T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998; 98:1164.
24. Harrison, P, Savidge, GF, Cramer, EM. The origin and physiological relevance of alpha-granule adhesive proteins. *Br J Haematol* 1990; 74:125.
25. Kojima, H, Newton-Nash, D, Weiss, HJ, et al. Production and characterization of transformed B lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome. *J Clin Invest* 1994; 94:2237.
26. Furie, B, Bouchard, BA, Furie, BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93:1798.
27. Rapaport, SI, Rao, LV. The tissue factor pathway: How it has become a "prima ballerina". *Thromb Haemost* 1995; 74:7.
28. Butenas, S, van 't Veer, C, Mann, KG. Evaluation of the initiation phase of blood coagulation using ultrasensitive assays for serine proteases. *J Biol Chem* 1997; 272:21527.
29. Jesty, J, Spencer, AK, Nemerson, Y. The mechanism of activation of factor X. Kinetic control of alternative pathways leading to the formation of activated factor X. *J Biol Chem* 1974; 249:5614.
30. Baugh, RJ, Krishnaswamy, S. Role of the activation peptide domain in human factor X activation by extrinsic Xase complex. *J Biol Chem* 1996; 271:16126.
31. Osterud, B, Rapaport, SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:5260.
32. Morrison, SA, Jesty, J. Tissue factor-dependent activation of tritium-labeled factor IX and factor X in human plasma. *Blood* 1984; 63:1338.
33. Rosing, J, van Rijn, JL, Bevers, EM, et al. The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation. *Blood* 1985; 65:319.
34. Sims, PJ, Wiedmer, T, Esmon, CT, et al. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to the vesiculation of the platelet plasma membranes. *Studies in Scott syndrome: An isolated defect in platelet procoagulant activity. J Biol Chem* 1989; 264:17049.
35. Toti, F, Satta, N, Fressinaud, E, et al. Scott syndrome, characterized by impaired transmembrane migration of procoagulant phosphatidylserine and hemorrhagic complications, is an inherited disorder. *Blood* 1996; 87:1409.
36. Zhou, Q, Sims, PJ, Wiedmer, T. Expression of proteins controlling transbilayer movement of plasma membrane phospholipids in the B lymphocytes from a patient with Scott syndrome. *Blood* 1998; 92:1707.
37. Bachli, E. History of tissue factor. *Br J Haematol* 2000; 110:248.
38. Morrissey, JH. Tissue factor: an enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost* 2001; 86:66.
39. Broze, GJ Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. *Annu Rev Med* 1995; 46:103.

40. Pittman, DD, Kaufman, RJ. Proteolytic requirements for thrombin activation of anti-hemophilic factor (factor VIII). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:2429.
41. Naito, K, Fujikawa, K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991; 266:7353.
42. Von dem Borne, PA, Meijers, JC, Bouma, BM. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* 1995; 86:3035.
43. Gailani, D, Broze, GJ Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* 1991; 253:909.
44. Di Scipio, RG, Kurachi, K, Davie, EW. Activation of human factor IX (Christmas factor). *J Clin Invest* 1978; 61:1528.
45. Sun, Y, Gailani, D. Identification of a factor IX binding site on the third apple domain of activated factor XI. *J Biol Chem* 1996; 271:29023.
46. Mann, KG, Krishnaswamy, S, Lawson, JH. Surface-dependent hemostasis. *Semin Hematol* 1992; 29:213.
47. Suzuki, K, Dahlback, B, Stenflo, J. Thrombin-catalyzed activation of human coagulation factor V. *J Biol Chem* 1982; 257:6556.
48. Tracy, PB, Eide, LL, Bowie, EJ, et al. Radioimmunoassay of factor V in human plasma and platelets. *Blood* 1982; 60:59.
49. Mann, KG, Nesheim, ME, Hibbard, LS, et al. The role of factor V in the assembly of the prothrombinase complex. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 370:378.
50. Tracy, PB, Giles, AR, Mann, KG, et al. Factor V (Quebec): A bleeding diathesis associated with a qualitative platelet factor V deficiency. *J Clin Invest* 1984; 74:1221.
51. Kane, WH, Lindout, MJ, Jackson, CM, et al. Factor Va dependent binding of factor Xa to platelets. *J Biol Chem* 1980; 255:1170.
52. Tracy, P, Eide, LL, Mann, KG. Human prothrombinase complex assembly and function on isolated peripheral blood cell populations. *J Biol Chem* 1985; 260:2119.
53. Mosesson, MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29:177.
54. Pisano, JJ, Finlayson, JS, Peyton, MP. Cross-link fibrin polymerized by factor XIII: Epsilon(lambda-glutamyl) lysine. *Science* 1968; 160:892.
55. Greenberg, CS, Achyuthan, KE, Fenton, JW 2d. Factor XIIIa formation promoted by complexing of alpha-thrombin, fibrin, and plasma factor XIII. *Blood* 1987; 69:867.
56. Bouma, BN, Griffin, JH. Human blood coagulation factor XI: Purification, properties and mechanism of activation by activated factor XII. *J Biol Chem* 1977; 252:6432.
57. Meier, HL, Pierce, JV, Colman, W, et al. Activation and function of human Hageman factor: The role of high molecular weight kininogen and prekallikrein. *J Clin Invest* 1977; 60:18.
58. Lammie, B, Wuillemin, W, Huber, I, et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost* 1991; 65:117.
59. Colman, RW, Bagdasarian, A, Talamo, RC, et al. Williams trait. Human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor-dependent pathways. *J Clin Invest* 1975; 56:1650.
60. Asakai, R, Chung, DW, Davie, EW, et al. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325:153.
61. Von dem Borne, PA, Bajzar, L, Meijers, JC. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997; 99:2323.
62. Minnema, MC, Friederich, PW, Levi, M, et al. Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor (published erratum *J Clin Invest* 1998; 101:917). *J Clin Invest* 1998; 101:10.
63. Wahlberg, T, Blomback, M, Hall, P, et al. Applications of indicators, predictors and diagnostic indices in coagulation disorders. I. Evaluation of a self-administered questionnaire with binary questions. *Methods Inf Med* 1980; 19:194.
64. Wahlberg, T. Carriers and noncarriers of haemophilia A. II. Evaluation of bleeding symptoms registered by a self-administered questionnaire with binary (no/yes) questions. *Thromb Res* 1982; 25:415.
65. Biggs, R, MacFarlane, RG. Haemophilia and related conditions: A survey of 187 cases. *Br J Haematol* 1958; 4:1.
66. Payne, BA, Pierre, RV. Pseudothrombocytopenia: A laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:123.
67. Pegels, JG, Bruynes, ECE, Engelfriet, CP, Von dem Borne, AE. Pseudothrombocytopenia: An immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood* 1982; 59:157.
68. Lippi, U, Schinella, M, Nicoli, M, et al. EDTA-induced platelet aggregation can be avoided by a new anticoagulant also suitable for automated complete blood count. *Haematologica* 1990; 75:38.
69. Burns, ER, Lawrence, C. Bleeding time – a guide to its diagnostic and clinical utility. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1219.
70. The bleeding time [editorial] [see comments]. *Lancet* 1991; 337:1447.
71. Gralnick, HR, Rick, ME, McKeown, LP, et al. Platelet von Willebrand factor: an important determinant of the bleeding time in type I von Willebrand's disease. *Blood* 1986; 68:58.
72. Mannucci, PM, Lombardi, R, Bader, R, et al. Heterogeneity of type I von Willebrand disease: evidence for a subgroup with an abnormal von Willebrand factor. *Blood* 1985; 66:796.
73. Gerwitz AS, Miller ML, Keys TF. The clinical usefulness of the preoperative bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:353.
74. Peterson, P, Hayes, TE, Arkin, CF, et al. The preoperative bleeding time lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133:134.
75. Suchman, AL, Griner, PF. Diagnostic uses of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time. *Ann Intern Med* 1986; 104:810.

76. Ockelford, PA, Carter, CJ. Disseminated intravascular coagulation: The application and utility of diagnostic tests. *Semin Thromb Hemost* 1982; 8:198.
77. Lossing, T, Kasper, CK, Feinstein, DI. Detection of factor VIII inhibitors with the activated partial thromboplastin time. *Blood* 1977; 49:493.
78. Exner, T, Triplett, DA, Taberner, D, Machin, SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991; 65:320.
79. Ellis, BC, Stansky, A. A quick and accurate method for the detection of fibrinogen in plasma. *J Lab Clin Med* 1961; 58:477.
80. Girolami, A, Sartori, MT, Simioni, P. An updated classification of factor XIII defect. *Br J Haematol* 1991; 77:565.
81. Greenberg, CS, Devine, DV, McCrae, KM. Measurement of plasma fibrin D-dimer levels with the use of a monoclonal antibody coupled to latex beads. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:94.
82. Kojima, Y, Urano, T, Kojima, K, et al. The significant enhancement of fibrinolysis by calcium ion in a cell free system: the shortening of euglobulin clot lysis time by calcium ion. *Thromb Haemost* 1994; 72:113.
83. Urano, T, Sakakibara, K, Rydzewski, A, et al. Relationships between euglobulin clot lysis time and the plasma levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1. *Thromb Haemost* 1990; 63:82.
84. Takada, A, Takada, Y, Urano, T, et al. Fluctuations of euglobulin lysis time, tissue plasminogen activator, and free and total plasminogen activator inhibitor levels in plasma in daytime. *Thromb Res* 1990; 57:13.
85. Adcock, D, Kressin, D, Marlar, RA. The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:463.
86. Harker, LA, Slichter, SJ. The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *N Engl J Med* 1972; 287:155.
87. Yardumian, DA, Macki, IJ, Machin, SJ. Laboratory investigation of platelet function: A review of methodology. *J Clin Pathol* 1986; 39:701.
88. Sadler, JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. *Annu Rev Biochem* 1998; 67:395.
89. Mazurier, C, Ribba, AS, Gaucher, C, et al. Molecular genetics of von Willebrand disease. *Ann Genet* 1998; 41:34.
90. Rodeghiero, F, Castaman, G, Dini, E. Epidemiologic investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69:454.
91. Handin, RI, Martin, V, Moloney, WC. Antibody-induced von Willebrand's disease: A newly defined inhibitor syndrome. *Blood* 1976; 48:393.
92. Federici, AB, Stabile, F, Castaman, G, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: Comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92:2707.
93. Kaufman, RJ, Dorner, AJ, Fass, DN. von Willebrand factor elevates plasma factor VIII without induction of factor VIII messenger RNA in the liver. *Blood* 1999; 93:193.
94. Abildgaard, CF, Suzuki, Z, Harrison, J, et al. Serial studies in von Willebrand's disease: Variability versus "variants." *Blood* 1980; 56:712.
95. Lopez, JA, Andrews, RK, Afshar-Khargan, V, Berndt, MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91:4397.
96. Phillips, DR, Agin, PP. Platelet membrane defects in Glanzmann's thrombasthenia. *J Clin Invest* 1977; 60:535.
97. Hodivala-Dilke, KM, McHugh, KP, Tsakiris, DA, et al. Beta3-integrin-deficient mice are a model for Glanzmann thrombasthenia showing placental defects and reduced survival. *J Clin Invest* 1999; 103:229.
98. Nieuwenhuis, HK, Akkerman, JW, Sixma, JJ. Patients with a prolonged bleeding time and normal aggregation tests may have storage pool deficiency: studies on one hundred six patients. *Blood* 1987; 70:620.
99. Weiss, HJ. Congenital disorders of platelet function. *Semin Hematol* 1980; 17:228.
-

# Cap. 2

DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS



# DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS

## INTRODUÇÃO

Os distúrbios plaquetários podem ser classificados em (1) desordens numéricas – trombocitopenia e trombocitose – e (2) desordens da função plaquetária. Como vimos no capítulo anterior, as plaquetas são os elementos determinantes da hemostasia primária. A trombocitopenia é a causa mais comum de sangramento por diátese hemorrágica adquirida.



Fig. 1: Megacariócito na medula óssea.

As plaquetas são pequenos corpúsculos anucleados, em forma de disco, que derivam do citoplasma dos megacariócitos, células gigantes multinucleadas da medula óssea (**FIGURA 1**), provenientes dos progenitores da linhagem mieloide. Após abandonar o espaço medular, cerca de 1/3 das plaquetas é sequestrada no baço enquanto os 2/3 restantes ainda perduram por 7 a 10 dias na circulação, até se tornarem “envelhecidas” e serem removidas pelo sistema reticuloendotelial.

A função plaquetária e os mecanismos de adesão, ativação e agregação foram revistos no capítulo anterior, com detalhes importantes sobre os principais receptores da membrana plaquetária (GP Ia/IIa, GP VI, GP Ib, GP IIb/IIIa) e da sua interação com outros fatores (fvW, fibrinogênio), de extrema importância para o entendimento dos distúrbios da função plaquetária.

## TROMBOCITOPENIA

Na prática médica, podemos ter trombocitopenia por 5 mecanismos distintos:

- 1- Pseudotrombocitopenia (artefatual).
- 2- Destruição periférica acelerada.

3- Diminuição de sua produção pela medula óssea.

4- Trombopoiese ineficaz.

5- Distribuição anormal – maior sequestro esplênico.

**Pseudotrombocitopenia** – Também chamada de trombocitopenia artefactual, é uma falsa baixa contagem de plaquetas pelo aparelho de automação (Coulter) devido a artefatos técnicos. Os principais são: formação de *clumps* plaquetários, decorrente do anticoagulante (EDTA) ou de aglutininas plaquetárias, o satellitismo plaquetário e as plaquetas gigantes – ver capítulo anterior. Observamos uma “falsa” diminuição da plaquetometria na presença de paraproteinemias (componente M). Níveis aumentados de IgA, IgG ou IgM induzem agregação plaquetária no momento da coleta de sangue, principalmente quando o EDTA é utilizado como anticoagulante (“tubo de tampa roxa”). A suspeita da pseudotrombocitopenia é confirmada pela contagem manual de plaquetas no esfregaço do sangue periférico.

**Destruição acelerada** – É a causa mais comum de trombocitopenia. O aumento do consumo ou destruição de plaquetas estimula a trombopoiese (muito parecido com o que ocorre com a eritropoiese nas anemias hemolíticas), aumentando o número, tamanho e taxa de maturação dos precursores megacariocíticos. Quando a taxa de destruição plaquetária excede este mecanismo de compensação, observamos plaquetopenia.

Os *mecanismos imunes* são responsabilizados pela grande maioria dos casos. Os principais exemplos são a Púrpura Trombocitopênica Imune Idiopática (PTI), a púrpura trombocitopênica imune relacionada ao LES ou ao HIV, a púrpura trombocitopênica imune induzida por drogas e a trombocitopenia ocasionada por algumas infecções. Entre os *mecanismos não imunes*, doenças como a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) e a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) são encontradas com frequência. Nestas desordens, a plaqueta é consumida em trombos intravasculares (fazendo parte de sua formação) e em superfícies endoteliais danificadas (estímulo à adesão plaquetária). De forma rara, uma destruição plaquetária pode ser observada em indivíduos com prótese cardíaca (valvares). Geralmente esse consumo é compensado por um aumento da trombopoiese e a plaquetopenia não é observada no sangue periférico.

**Diminuição de sua produção pela medula óssea** – Os distúrbios que provocam lesão da célula-tronco podem comprometer a diferenciação megacariocítica e levar à trombocitopenia. Nestes casos, observamos com frequência anemia e/ou granulocitopenia associadas. Citamos como exemplo as mielodisplasias e a anemia aplásica. A leucemia ocupa espaço na medula e produz substâncias que inibem a hematopoiese, sendo a plaquetopenia um achado comum no momento do diagnóstico. Independente das doenças que acometam a medula óssea, a biópsia e o aspirado nos fornecem o diagnóstico correto na maior parte dos casos.

**Trombopoiese ineficaz** – Análoga à eritropoiese ineficaz da anemia megaloblástica por carência de vitamina B12 ou ácido fólico, a trombopoiese ineficaz também pode ocorrer pelo mesmo mecanismo e pelas mesmas causas. A medula contém aumento do número de megacariócitos, apesar de produzirem pouca plaqueta, por um problema de maturação nuclear (síntese de DNA). Por isso, é comum encontrarmos trombocitopenia (bem como granulocitopenia) na anemia megaloblástica.

**Distribuição anormal** – O aumento do baço decorrente de hipertensão portal (esplenomegalia congestiva) ou doenças infiltrativas (leucemia mieloide crônica, metaplasia mieloide agnoscênica, linfomas, doença de Gaucher) pode levar a um maior sequestro de plaquetas nos cordões esplênicos e causar trombocitopenia. Faz parte da síndrome do *hiperesplenismo*.

Uma outra causa de queda de plaquetas é a trombocitopenia dilucional, observada durante a transfusão maciça de concentrado de hemácias em indivíduos que sangram de maneira continuada. As plaquetas são instáveis em sangue estocado em torno 4°C, e sua contagem cai rapidamente durante as primeiras 24 horas.

A trombocitopenia induzida por hemodiluição é usualmente encontrada quando o paciente recebe mais de oito a dez unidades de sangue em 24 horas. Entretanto a resposta fisiológica do organismo costuma compensar este efeito dilucional, não sendo necessária a reposição rotineira de plaquetas e plasma em pacientes politransfundidos. A transfusão de plaquetas está indicada se houver sangramento microvascular (perioperatório ou mucoso) ou se houver trombocitopenia < 50.000/mm<sup>3</sup>, segundo alguns autores.

## I - PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE ou IDIOPÁTICA (PTI)

Na PTI, as plaquetas são destruídas prematuramente devido à existência de autoanticorpos que se ligam à superfície de suas membranas. De forma semelhante à anemia hemolítica autoimune por anticorpos “quentes”, as plaquetas “opsonizadas” por autoanticorpos IgG são reconhecidas e destruídas pelos macrófagos do baço e, menos comumente, do fígado.

Tab. 1: Causas de trombocitopenia.

### 1- Pseudotrombocitopenia (artefatual)

Clump plaquetário (EDTA)  
Aglutininas plaquetárias  
Satelitismo plaquetário  
Paraproteinemias

### 2- Aumento da Destruição ou Consumo Periférico

#### Imune

PTI idiopática, Lúpus Eritematoso, LLC, HIV, outras infecções (dengue, mononucleose infecciosa, CMV), pós-transfusional, drogas (heparina, quinidina, sulfas, rifampicina, AINEs, paracetamol, sais de ouro etc.)

#### Não Imune

Coagulação Intravascular Disseminada, Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), próteses valvares, síndrome do Ac antifosfolípido

### 3- Falência na Produção na Medula Óssea

#### Depressão megacariocítica seletiva

Agentes químicos e infecções virais (raro)

#### Como parte de uma insuficiência medular geral

Drogas citotóxicas, radioterapia, anemia aplásica, leucemias, mielodisplasia

### 4- Trombopoiese Ineficaz

Anemia megaloblástica

### 5- Distribuição Anormal de Plaquetas

#### Esplenomegalia (hiperesplenismo)

Dilucional

Quando a desordem responsável pela formação desses autoanticorpos é conhecida, chamamos a PTI de *secundária*. Como exemplo, citamos a plaquetopenia autoimune encontrada no lúpus eritematoso sistêmico, nas reações cruzadas com anticorpos contra o HIV ou o HCV, na LLC e nos linfomas não Hodgkin indolentes. Na PTI idiopática, por outro lado, nenhuma doença subjacente é identificada!

Os “alvos” dos autoanticorpos encontrados na PTI idiopática parecem ser as glicoproteínas da membrana plaquetária (ex.: GP Ia, GP IIb/IIIa), mas sua exata identidade nunca foi definitivamente confirmada. O fato é que na presença desses autoanticorpos a vida média das plaquetas passa de 7-10 dias para somente algumas horas... Como consequência, ocorre uma expansão megacariocítica na medula óssea, na tentativa de compensar essa perda acelerada. Alguns megacariócitos apresentam aspecto “imaturado”, assim como plaquetas imaturas (*macroplaquetas*) acabam sendo liberadas para a circulação!

Existem duas formas clinicoepidemiológicas de PTI: **infantil** (que geralmente é aguda) e **adulta** (que geralmente é crônica); elas diferem em incidência, prognóstico e terapia.

**Forma Infantil (Aguda)** – Define-se “PTI aguda” como aquela que dura < 6 meses; em crianças, sabemos que a PTI se resolve de ma-

neira espontânea em cerca de 70-80% dos casos, logo, a forma aguda predomina neste grupo etário... Seu pico de incidência fica entre **1-4 anos** de idade, e ambos os sexos são afetados na mesma proporção. Cerca de 20% das crianças evolui com a forma crônica da doença (duração > 12 meses). Tal desfecho tende a ser mais frequente quanto maior for a idade do paciente (ex.: em adolescentes a forma crônica sobrevém em até 50% das vezes).

Em até 65% dos casos de PTI infantil a trombocitopenia ocorre 1-4 semanas após uma infecção viral respiratória ou exantemática e, menos comumente, após vacinação. Embora plaquetometrias inferiores a 20.000/mm<sup>3</sup> sejam encontradas com frequência, manifestações hemorrágicas graves **NÃO SÃO** comuns na PTI infantil (< 3% dos casos, sendo que em < 1% ocorre hemorragia no SNC)!!! A PTI deve ser diferenciada de outras causas de púrpura infantil, como a púrpura de Henoch-Schönlein (vasculite com plaquetometria normal) e as leucemias agudas (que cursa com anemia, leucocitose ou leucopenia, dor óssea e hepatoesplenomegalia).

**Forma do Adulto (Crônica)** – É uma doença relativamente comum que afeta mais o sexo feminino (relação 3:1), na faixa etária dos **20-40 anos**. O início é insidioso, e uma história de sintomas hemorrágicos de gravidade variável geralmente é relatada. Em geral não há antecedentes de infecção, e não costuma haver esplenomegalia (mas em 10% dos casos pode haver uma “pontinha” de baço palpável).

A forma crônica é marcada por um curso flutuante: os episódios de sangramento podem durar de dias a semanas e têm caráter intermitente ou cíclico. *Ao contrário da forma aguda, a remissão espontânea é rara (em torno de 10%)!* Nota-se ainda, eventualmente, recaídas da doença após imunizações.

**Manifestações Clínicas Gerais** – A gravidade da hemorragia se relaciona à contagem plaquetária. Pacientes com níveis entre 10.000-30.000/mm<sup>3</sup> apresentam manifestações hemorrágicas de gravidade variável, enquanto indivíduos com plaquetometria inferior a 10.000/mm<sup>3</sup> podem apresentar sangramentos que põem em risco a sua vida (hemorragia cerebral).

Os sinais hemorrágicos mais comuns são as **petéquias**. Estas surgem por causa da estase vascular em áreas dependentes (membros inferiores, principalmente no tornozelo) ou regiões da pele submetidas à constricção (cintos apertados e meias). Equimoses na região dorsal e coxas também podem ser observadas. Os hematomas não ocorrem, pois são típicos dos distúrbios da coagulação. Na cavidade oral, notamos sangramento gengival. Epistaxe, inicialmente responsiva a tamponamento, é decorrente de lesões semelhantes às petéquias na mucosa nasal.

O sangramento menstrual excessivo (menorragia) pode ser o primeiro indício da doen-

ça. O trato geniturinário é um local frequente de sangramento, que pode originar-se tanto do rim quanto da bexiga e uretra. O sangramento intestinal manifesta-se como melena e, mais raramente, como hematêmese.

O sangramento no sistema nervoso central ocorre em cerca de **1%** dos casos. A hemorragia subaracnoide é a forma mais encontrada. A presença de *bolhas hemorrágicas na mucosa oral* (“púrpura úmida”) e/ou *hemorragia retiniana* é considerada prenúncio de que uma hemorragia intracerebral está por acontecer...

**Diagnóstico da PTI** – O diagnóstico de PTI é essencialmente de exclusão... Deve ser considerado em pacientes com trombocitopenia, geralmente inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>, e: (1) esfregaço periférico demonstrando número reduzido de plaquetas, ausência de esquizócitos, blastos ou qualquer outro achado que aponte para outra etiologia da trombocitopenia; (2) ausência de causas secundárias de PTI (drogas, HIV, LES, LLC). Por tal motivo, diz-se que o diagnóstico de PTI deve ser cogitado no paciente que apresenta “plaquetopenia e mais nada”... *O aspirado de medula óssea só está formalmente indicado em 3 situações principais: (1) pacientes com > 60 anos de idade, para descartar a possibilidade de mielodisplasia (que pode cursar apenas com plaquetopenia, sem outras alterações); (2) quando existem sinais e sintomas sugestivos de outros diagnósticos, como leucemia ou linfoma; (3) quando a PTI é refratária ao tratamento.* Nos pacientes submetidos ao aspirado espera-se uma medula óssea normal, ou então, a existência de hiperplasia megacariocítica leve a moderada, com megacariócitos imaturos... A pesquisa de autoanticorpos antiplaqueta não deve ser realizada como critério diagnóstico, devido à sua baixa acurácia: plaquetas de indivíduos saudáveis possuem imunoglobulinas no interior de seus grânulos alfa, que podem, no momento da extrusão do grânulo, se fixar à superfície da célula dando resultado falso-positivo...

Alguns achados laboratoriais indiretos que sugerem PTI no contexto acima descrito incluem plaquetas aumentadas de volume (MPV > 12fL) e anisocitose plaquetária, com aumento do PDW (semelhante ao RDW da série vermelha, isto é, um índice que mede a variação no tamanho das plaquetas). O hemograma, excluída a trombocitopenia, encontra-se normal, mas eventualmente existe anemia (com ou sem leucocitose) em decorrência de sangramentos mais ou menos graves.

## Tratamento

### - NA CRIANÇA

A abordagem terapêutica da PTI infantil não é padronizada, e não existem evidências de que o uso de medicamentos neste subgrupo diminua a incidência de eventos hemorrágicos graves... *O que se sabe é o seguinte:* (1) o tratamento acelera a recuperação da plaquetometria em comparação com a ausência de tratamento; (2)

pacientes que “sangram de maneira importante” devem ser tratados de alguma forma! Sendo assim, a conduta dependerá da avaliação clínica individual, não havendo consenso quanto à “melhor opção” terapêutica (diversas referências bibliográficas propõem diferentes esquemas de tratamento)... Delinearemos a seguir alguns conceitos gerais presentes nos últimos *guidelines* de PTI.

**CONCEITO Nº 01.** Pacientes **assintomáticos**, ou que apresentam sangramento **apenas cutâneo e pouco expressivo**, SEM FATORES DE RISCO (ver **Tabela**), podem ser manejados de forma conservadora observando-se ambulatorialmente a evolução do quadro (*watchful waiting*). Deve-se evitar a prática de esportes de contato e o uso de medicamentos com ação antiplaquetária ou anticoagulante. Na vigência de um ou mais dos fatores de risco citados, recomenda-se instituir o tratamento.

#### Fatores de Risco para Sangramento Grave na PTI infantil

1. Plaquetas < 10.000/ml com sangramento cutâneo extenso
2. Plaquetas < 20.000/ml com sangramento em mucosas
3. Condições que aumentam a chance de hemorragia, independentemente da contagem plaquetária (ex.: TCE recente, necessidade de procedimento invasivo)

**CONCEITO Nº 02.** Três classes farmacológicas são consideradas de **primeira linha** na PTI infantil, podendo ser prescritas de forma intercambiável ou em associação: (1) *glicocorticoides*; (2) *imunoglobulina humana intravenosa (IVIG)*; (3) *imunoglobulina anti-D*. Em crianças, os glicocorticoides são feitos na dose “imunossupressora” (ex.: prednisona 1-2 mg/kg/dia) por 2-4 semanas, seguido de desmame ao longo de mais algumas semanas. Seu suposto efeito benéfico é a diminuição na síntese de autoanticorpos antiplaqueta. A IVIG é feita na dose de 0,8-1 g/kg/dia, por 1-2 dias. Seu suposto efeito benéfico é a saturação dos receptores Fc (receptores de imunoglobulina) presentes nos macrófagos esplênicos, que desse modo ficam “indisponíveis” para mediar a fagocitose plaquetária. A imunoglobulina anti-D é feita em dose única de 50-75 mcg/kg, exercendo efeito semelhante ao da IVIG, porém, com uma particularidade: ela só funciona em portadores do antígeno D do fator Rh (isto é, só funciona em quem é “Rh-positivo”). Em tais casos, uma discreta hemólise extravascular (pela fagocitose das hemácias opsonizadas) responde pela saturação dos receptores Fc nos macrófagos esplênicos. Antes de prescrever Ig anti-D temos que nos certificar de que o paciente não é portador de autoanticorpos anti-hemácia (o Coombs direto tem que ser negativo). Se o Coombs direto for positivo, a Ig anti-D é contraindicada, pois há risco de hemólise grave!

**CONCEITO Nº 03.** A transfusão de plaquetas é **contraindicada**, exceto se houver hemorragia grave. Os autoanticorpos antiplaquetas produzidos pelo paciente também “atacam”

as plaquetas transfundidas, levando à sua rápida destruição e tornando a transfusão absolutamente incapaz de elevar a plaquetometria. No entanto, na vigência de sangramento grave, mesmo que a transfusão não aumente a contagem plaquetária, *teoricamente* algumas plaquetas – mesmo opsonizadas – poderiam ser “aproveitadas” para a formação do tampão hemostático...

**CONCEITO Nº 04.** Se houver sangramento agudo grave, com ameaça à vida, uma **conduta multimodal de urgência** deve ser tomada! Na vigência, por exemplo, de hemorragia no SNC, preconiza-se a realização conjunta de: (1) *pulsoterapia com metilprednisolona* (30 mg/kg/dia IV, por 3-5 dias); (2) *IVIG com ou sem Ig anti-D*; (3) *transfusão de plaquetas*. Medidas adicionais específicas (ex.: neurocirurgia, EDA) também devem ser tomadas em função do sítio de sangramento. Nos casos refratários pode-se acrescentar a *esplenectomia de urgência*.

**CONCEITO Nº 05.** Nos 10-20% das crianças que persistem com PTI por mais de 12 meses (forma crônica), os mesmos conceitos continuam válidos, isto é, dependendo das manifestações clínicas e da presença ou não de fatores de risco o tratamento farmacológico pode ou não ser realizado! As mesmas drogas anteriormente citadas também são consideradas de primeira linha no tratamento crônico... Pacientes refratários podem ser abordados com **rituximab** (anticorpo monoclonal anti-CD20, que depleta linfócitos B) e/ou **agonistas do receptor de trombopoietina** (*romiplostin* ou *eltrombopag*), que estimulam a produção de plaquetas pela medula óssea. A **esplenectomia** é considerada como último recurso nos pacientes refratários ou para pacientes que não podem ou não querem receber os medicamentos descritos...

#### - NO ADULTO

No adulto, o tratamento da PTI é um pouco diferente... Neste grupo, o risco de sangramentos graves é maior e, na maioria das vezes, a doença tem curso crônico. De forma análoga à PTI infantil existe variação na literatura quanto às diretrizes terapêuticas, havendo múltiplas orientações distintas. O que vamos propor aqui tem por base os mais recentes *guidelines*.

- Indivíduos **assintomáticos**, com **plaquetometria > 30.000/ml**, podem ser *apenas monitorados sem necessidade de tratamento*.
- Diante de **plaquetometria < 30.000/ml** o tratamento deve ser instituído mesmo na ausência de sintomas, pelo risco de sangramentos.
- Na presença de **sintomas hemorrágicos** e **plaquetometria > 30.000/ml** o tratamento costuma ser instituído.
- A primeira linha terapêutica são os **glicocorticoides** em monoterapia. Os dois esquemas mais usados são: (1) *prednisona 1 mg/kg/dia* (principal); (2) *dexametasona 40 mg/dia por quatro dias, repetindo a cada 14-28 dias de acordo com a necessidade*.

- Se uma plaquetometria  $< 30.000/\text{ml}$  persistir após o início da corticoterapia, ou se houver melhora inicial com recidiva após desmame, recomenda-se lançar mão de uma estratégia de segunda linha, cujas opções são:
  - Esplenectomia
  - Rituximab
  - IVIG  $\pm$  Ig anti-D (elevações rápidas e transitórias da plaquetometria)
  - Agonistas do receptor de trombopoietina (*romiplostin*, *eltrombopag*)
- Para portadores de PTI “corticodependente”, isto é, que não conseguem desmamar o corticoide, tem-se preferido a esplenectomia como estratégia de segunda linha. A mesma orientação tem sido dada à PTI “corticorrefratária”, aquela que não melhora com o uso de corticoide... Em ambos os casos a esplenectomia parece possuir uma maior eficácia em longo prazo, quando comparada às demais opções.
- A **esplenectomia laparoscópica** é preferencial à técnica aberta tradicional. Antes de realizar a cirurgia deve-se dar um prazo de quatro a seis semanas para o tratamento farmacológico surtir efeito, exceto se a plaquetopenia for muito grave, situação em que este prazo pode ser diminuído a critério clínico. As seguintes vacinas devem ser dadas até 14 dias antes do procedimento: anti-pneumococo, *Haemophilus* tipo b e meningococo.
- Para pacientes refratários à associação de corticoterapia + esplenectomia ( $\pm$  rituximab), tem-se recomendado a associação de um **agonista do receptor de trombopoietina**.

### SAIBA MAIS...

#### Agonistas do Receptor de Trombopoietina

Romiplostin e eltrombopag são dois agonistas sintéticos do receptor de trombopoietina que mimetizam o efeito da trombopoietina natural. O primeiro é uma molécula quimérica composta por uma porção Fc de IgG (Fc = Fração constante) ligada a um peptídeo que estimula o referido receptor. Sua dose é de 1 mcg/kg/semana, subcutâneo. O segundo é uma molécula não peptídica de uso oral, e sua dose é de 50-75 mg/dia. Ambos são eficazes e seguros com o intuito de manter a plaquetometria  $> 50.000/\text{ml}$  em portadores de PTI refratária, porém, nenhum deles induz remissão definitiva da PTI, isto é, o uso deve ser contínuo... O romiplostin pode aumentar a deposição de *reticulina* na medula óssea, mas a real significância desse efeito ainda não é conhecida (a *reticulina* é a fibra que se acumula, por exemplo, na aplasia de medula)...

são os relacionados à ingestão de quinidina e ao uso de heparina. No caso da quinidina, um autoanticorpo é dirigido contra a droga e reage também contra a glicoproteína IIb/IIIa na membrana plaquetária. A trombocitopenia imune induzida por heparina é mediada pela formação de anticorpos que reagem contra o complexo heparina-fator 4 plaquetário. Tais imunocomplexos, ao se ligarem aos receptores Fc da superfície das plaquetas, resultam na ativação e agregação plaquetária, levando à trombocitopenia associada a uma paradoxal predisposição à trombose vascular. A trombocitopenia induzida por heparina costuma ocorrer em 5-10% dos casos, entre 5-15 dias após o início da heparinização, e geralmente cursa com contagem plaquetária entre  $50.000-100.000/\text{mm}^3$ , voltando ao normal poucos dias após a suspensão da droga. Em um pequeno número de casos, a trombocitopenia é mais grave ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) e pode se associar a eventos trombóticos graves (“**síndrome do trombo branco**”). A única maneira de tratar esta grave síndrome é suspendendo de imediato a heparina!!! Esta pode ser trocada por outra droga antitrombina (ex.: argatroban). Qualquer forma de heparina torna-se contraindicada neste paciente...

O quadro clínico da plaquetopenia associada a medicações (com exceção da heparina) é caracterizado por manifestações hemorrágicas graves como sangramento e bolhas hemorrágicas em membranas mucosas, petéquias e equimoses. O tratamento envolve a suspensão da droga (muitas vezes difícil de ser identificada). A contagem plaquetária volta ao normal em torno de uma semana. Em sangramentos graves que põem em risco a vida, utilizamos a imunoglobulina venosa.

## 2- Trombocitopenia Gestacional

O mecanismo da trombocitopenia gestacional, que acomete 7% das gestantes, não é bem conhecido, mas certamente existe a participação imune em alguns casos. A contagem plaquetária costuma ficar entre  $100.000-150.000/\text{mm}^3$ , mas 1% das gestantes pode apresentar contagens inferiores a  $100.000/\text{mm}^3$ . A PTI na gestante está associada à trombocitopenia neonatal em 8% dos casos, pela passagem dos anticorpos maternos pela placenta.

## 3- PTI no Lúpus Eritematoso Sistêmico

Cerca de 5-15% dos pacientes com diagnóstico de PTI preenchem critérios diagnósticos para lúpus eritematoso sistêmico. A PTI relacionada ao LES possui um curso comparado à PTI crônica descrita acima. As medidas terapêuticas são as mesmas.

## 4- PTI na Infecção pelo HIV

A trombocitopenia relacionada ao HIV ocorre em 40% dos pacientes infectados, tanto na fase assintomática como na fase SIDA. A destruição imune plaquetária tem sido o mecanismo mais implicado. Em cerca de 10% dos casos, a PTI é o primeiro sintoma da infecção pelo HIV. O tratamento

## II - PTI SECUNDÁRIA

### 1- PTI Induzida por Drogas

A trombocitopenia induzida por drogas é resultado de uma reação idiossincrásica apresentada por um pequeno número de indivíduos expostos. Os dois mecanismos mais conhecidos

de escolha é a zidovudina (AZT). Os corticoides devem ser evitados, por estarem associados a um percentual significativo de complicações.

### Principais drogas implicadas em Trombocitopenia Imunológica (PTI)

quinidina/quinino	valproato,
sulfonamidas	carbamazepina
ampicilina, penicilina	ranitidina, cimetidina
diurético tiazídico,	AAS, paracetamol,
furosemida	dipirona
fenitoína	procainamida
metildopa	fenilbutazona
digitálicos	rifampicina
	acetazolamida

## 5- Outras Causas de PTI

Podemos encontrar PTI relacionada a doenças linfoproliferativas, como a LLC, outras doenças autoimunes (tireoidites, miastenia gravis) e infecções diversas.

Diversas infecções virais (além do HIV) podem levar à plaquetopenia por diversos mecanismos: (1) formação de anticorpos contra o vírus que reagem com elementos da membrana da plaqueta; (2) deposição na superfície de membrana da plaqueta do complexo anticorpo-antígeno viral; (3) invasão viral dos megacariócitos na medula óssea; (4) partículas virais inibindo a trombo-poiese; (5) hemofagocitose induzida por vírus. Os agentes implicados são o vírus da dengue, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o parvovírus B19 e os vírus da caxumba e rubéola. Entre as infecções por protozoários, destaca-se a malária; os anticorpos da classe IgG são direcionados para antígenos do *plasmodium* presentes na membrana da plaqueta. Algumas infecções bacterianas cursam frequentemente com trombocitopenia: leptospirose, riquetsiose, meningococemia, sepsis etc.

## III- PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (PTT)

Esta condição representa o grupo das microangiopatias trombóticas difusas, do qual também participa a CIVD (Coagulação Intravascular Disseminada), que será abordada no capítulo seguinte.

A PTT é caracterizada pela oclusão trombótica disseminada da microcirculação, levando à síndrome de anemia hemolítica microangiopática (com esquizócitos na periferia), trombocitopenia, sintomas neurológicos, febre e insuficiência renal. A doença é mais comum em **mulheres** (relação **2:1**), acometendo especialmente a faixa etária entre **20-40 anos**.

A fisiopatologia da PTT está na **injúria endotelial**. Sob estímulos ainda desconhecidos (possivelmente imunocomplexos, anticorpos antiendotélio, infecção viral, toxinas), as células do endotélio liberam substâncias que ativam

plaquetas, especialmente os multímeros do fator de von Willebrand (fvW) de maior tamanho. Estes são capazes de induzir aglutinação plaquetária, principalmente na presença de fatores patológicos pró-agregantes, como a calpaína e o PAF p37. Um quadro semelhante à PTT pode ser encontrado em associação com carcinomas disseminados, colagenoses (LES), gestação e infecção pelo HIV. Já foi encontrado o antígeno p24 (do vírus HIV) nas células endoteliais dos pacientes infectados.

Recentemente, outro importante mecanismo patogênico foi identificado em um subgrupo de portadores da PTT. Trata-se da deficiência adquirida de **ADAMST-13**, uma *metaloproteinase* endógena responsável pela clivagem dos multímeros de alto peso molecular do fvW. Alguns pacientes, por razões desconhecidas, desenvolvem anticorpos da classe IgG contra a ADAMST-13, o que resulta em sua inativação e consequente acúmulo dos multímeros de maior tamanho do fvW (levando a uma maior agregação das plaquetas ao endotélio da microvasculatura).

Os microtrombos formam-se nas arteríolas terminais e na rede capilar, sendo constituídos na sua maior parte por plaquetas e fvW, com pequena quantidade de fibrina. Os clássicos *Depósitos Hialinos Subendoteliais* resultam da incorporação do trombo plaquetário à parede vascular. Os microtrombos são responsáveis por: (1) isquemia de múltiplos órgãos; (2) consumo de plaquetas; e (3) lise de hemácias, com a formação dos esquizócitos (fragmentos de hemácia).

**Manifestações Clínicas Gerais** – Clinicamente, a doença é definida pela pêntade: (1) anemia hemolítica; (2) trombocitopenia; (3) sintomas neurológicos; (4) febre; (5) insuficiência renal. Esta pêntade é encontrada em **40%** dos pacientes; no restante dos casos, a doença se manifesta apenas como anemia hemolítica, plaquetopenia e distúrbio neurológico. Os primeiros sintomas da síndrome geralmente são mal-estar e fraqueza, seguidos por um quadro neurológico variável: cefaleia, paralisia de pares cranianos, afasia, hemiparesia, confusão mental, torpor, coma e crise convulsiva. A febre está presente no quadro inicial em 50% dos pacientes. No exame físico, são comuns a púrpura (petéquias e equimoses) e mucosas descoradas e ligeiramente ictéricas. A insuficiência renal não costuma ser grave, a ponto de causar sintomas urêmicos.

**Laboratório** – Uma série de alterações geralmente é encontrada: anemia, leucocitose neutrofílica moderada, com algum desvio para esquerda, trombocitopenia (quase sempre < 50.000/mm<sup>3</sup>). Todos os critérios de hemólise estão presentes: reticulocitose acentuada, policromatofilia, aumento do LDH (400-1.000 U/ml), elevação da bilirrubina indireta, queda acentuada da haptoglobina. Por ser intravascular, é comum a hemoglobinúria e a hemossiderinúria. O esfregaço do sangue periférico revela o achado clássico dos esquizócitos (fragmentos de hemácia) – um dos critérios mais importantes para o diagnóstico da síndrome. *Ao*

contrário da CIVD, as provas da coagulação (TP, PTTa) estão caracteristicamente normais, a não ser por um leve aumento dos PDF (Produtos de Degradação da Fibrina). O sedimento urinário (EAS) mostra hematúria e proteinúria. Na bioquímica sérica, uma discreta azotemia e alterações das enzimas hepáticas podem ser encontradas. A TC de crânio pode mostrar múltiplas pequenas imagens de hipodensidade.

**Diagnóstico** – O diagnóstico pode ser dado com bases clínicas, mas pode ser confirmado por biópsia (pele, gengiva, medula óssea) em 50% dos casos. O achado característico é representado pelos depósitos hialinos subendoteliais.

**Tratamento e Prognóstico** – Antes do advento da plasmaferese, na década de 70, cerca de 80% dos pacientes com PTT morriam nos primeiros três meses; e 90%, no primeiro ano. Com a plasmaferese (troca de plasma) o prognóstico se inverteu: a sobrevida aumentou de 10-20% para 80%. Mesmo nos pacientes críticos, a plasmaferese apresenta efeitos dramáticos. As manifestações neurológicas desaparecem em poucas horas!!! O mecanismo terapêutico da plasmaferese provavelmente reflete a retirada dos multímeros do fvW de alto peso, dos fatores pró-agregantes e de imunocomplexos circulantes.

A transfusão diária de plasma fresco congelado (mais de dez unidades) tem efeito terapêutico razoável, estabilizando o paciente enquanto se providencia a plasmaferese. O plasma exógeno tem efeito dilucional sobre os fatores patogênicos do plasma do paciente e fornece moléculas de ADAMST-13.

A plasmaferese deve ser realizada retirando-se diariamente todo o plasma do paciente (40 ml/kg), trocando-o por unidades de plasma fresco congelado. As trocas devem continuar até a completa estabilização do paciente e normalização dos exames laboratoriais. O período médio é de dez dias. Muitos médicos também administram corticosteroides em doses imunossupressoras (ex.: prednisona 2 mg/kg/dia) em conjunto com a plasmaferese, cujo objetivo é reduzir a formação de anticorpos patogênicos, como o anti-ADAMST 13. Tão logo o paciente responda devemos reduzir a dose de corticoterapia!

*Vale ressaltar que a transfusão de plaquetas é formalmente CONTRAINDICADA na PTT, pelo risco de aumentar a formação dos microtrombos, piorando a função neurológica e renal.*

Os pacientes que apresentam recidiva (30% dos casos) podem ser tratados com novo curso de plasmaferese, porém, casos refratários ou recidivantes exigem terapia alternativa! As mais utilizadas são: plasmaferese com criosupernatante, vincristina e a esplenectomia. Evidências recentes sugerem um possível papel para o *rituximab* (anticorpo anti-CD 20, isto é, uma droga que neutraliza especificamente linfócitos B produtores de anticorpos) no tratamento da PTT recorrente. Todavia, mais estudos são necessários até que esta indicação esteja plenamente estabelecida...

## IV- OUTRAS PÚRPURAS MICROANGIOPÁTICAS

A síndrome hemolítico-urêmica, uma forma de microangiopatia trombótica localizada no rim, é mais comum na infância e foi abordada com detalhes no Vol. I de Nefrologia (Glomerulopatias). A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) será abordada no capítulo seguinte. A síndrome HELLP, uma complicação da eclâmpsia, é uma síndrome semelhante à PTT, mas com elevação maior das transaminases e possibilidade de cura após o parto.

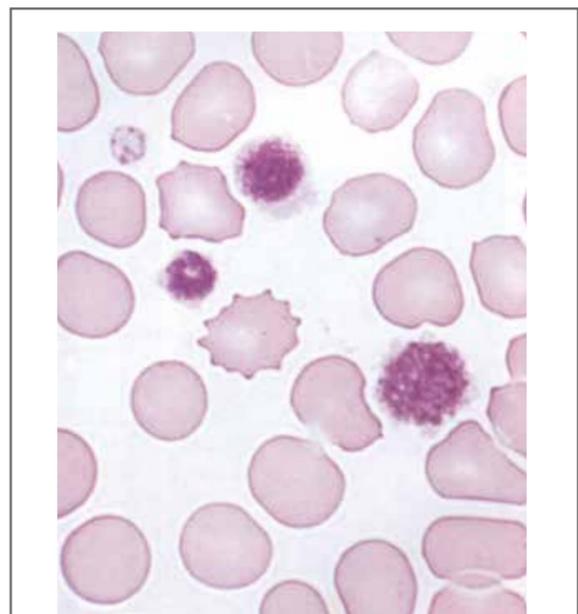
## DESORDENS FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS – HEREDITÁRIAS

### I- TROMBASTENIA DE GLANZMANN

Esta condição autossômica recessiva se caracteriza por uma agregação plaquetária defeituosa em resposta ao ADP, colágeno, trombina e adrenalina. O defeito consiste em uma deficiência da glicoproteína IIb/IIIa (ver capítulo anterior). Este receptor é fundamental para a ligação do fibrinogênio. Este último é o elemento responsável por unir uma plaqueta à outra em um fenômeno que já descrevemos como agregação. Dessa forma, encontramos no laboratório um tempo de sangramento prolongado, ausência de *clamps* plaquetários no esfregaço do sangue periférico e plaquetas que não se agregam *in vitro*. O tempo de retração do coágulo também está elevado. A plaquetometria é normal. A doença se manifesta em crianças com menos de cinco anos, como uma diátese hemorrágica moderada a grave, com o típico sangramento plaquetário. O tratamento é feito com transfusão de plaquetas de repetição.

### II- SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER

Esta desordem autossômica recessiva é extremamente rara. Ela se caracteriza por uma deficiência da glicoproteína Ib, responsável pela ligação ao fator de von Willebrand durante a adesão plaquetária ao subendotélio. As plaquetas encontram-se muito grandes (plaquetas gigantes ou “linfocitoides” – **FIGURA 2**) e eventualmente podem ser contadas como hemácias ou leucócitos pelo Coulter. Uma trom-



**Fig. 2:** Plaquetas gigantes da síndrome de Bernard-Soulier.

bocitopenia leve é um achado comum. O quadro clínico e o tratamento são semelhantes aos da doença acima, porém com menor gravidade.

### III- OUTRAS DESORDENS HEREDITÁRIAS

#### *Doença do pool de Armazenamento das Plaquetas*

Neste distúrbio raro, mais comum em mulheres e de transmissão autossômica dominante, encontramos uma deficiência de grânulos densos no interior das plaquetas. Uma agregação plaquetária defeituosa é encontrada (os grânulos densos são ricos em ADP). Manifestações hemorrágicas de leve intensidade podem estar presentes.

### DESORDENS FUNCIONAIS DAS PLAQUETAS – ADQUIRIDAS

#### I- DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA URÊMICA

Pacientes com síndrome urêmica apresentam uma função plaquetária prejudicada. Na uremia, o acúmulo de ácido guanidinossuccínico, entre outras toxinas nitrogenadas, pode levar a uma diminuição na ativação, agregação e, sobretudo, na adesividade plaquetária. As plaquetas de pacientes com insuficiência renal necessitam de uma maior quantidade de fator de von Willebrand (fvW) para se manterem aderidas à parede do vaso. Alguns estudos demonstram níveis reduzidos desse componente. Além disso, a glicoproteína IIb/IIIa de pacientes com uremia não se liga adequadamente ao fibrinogênio.

As manifestações hemorrágicas na uremia envolvem a pele, membranas mucosas e o tubo digestivo; o tempo de sangramento encontra-se prolongado. **Sabemos que a anemia, com valores de hematócrito inferiores a 24%, piora a função das plaquetas.** A correção para níveis superiores a 26% melhora o sangramento nos pacientes compensados em hemodiálise.

A disfunção plaquetária como a principal responsável por um sangramento em um paciente com uremia é um diagnóstico de exclusão. Dessa forma, lesões estruturais (úlceras gástricas, angiodisplasia gástrica, etc.) devem sempre ser pesquisadas. O tratamento do sangramento na uremia é a hemodiálise ou a diálise peritoneal. Uma melhora do hematócrito com transfusões ou com o uso de eritropoetina recombinante humana é recomendada.

A administração de crioprecipitado e desmopressina ou **DDAVP** (0,3 mg/kg intranasal) melhora as propriedades de adesão das plaquetas por aumentar a atividade do fvW. Estrógenos conjugados em baixas doses, por mecanismos ainda pouco conhecidos, têm reduzido o sangramento urêmico em alguns pacientes. A transfusão de plaquetas não está indicada, pois as plaquetas exógenas também ficam disfuncionantes na uremia.

### II- DROGAS ANTIPLAQUETÁRIAS

Destacamos o Ácido Acetilsalicílico (AAS). Sabemos que apenas uma dose de 300 mg desta droga é suficiente para inibir, de maneira irreversível, a cicloxigenase plaquetária. O efeito, portanto, dura o tempo da meia-vida das plaquetas (5-7 dias). Em indivíduos normais, este efeito não traz consequências clínicas importantes (a não ser em procedimentos cirúrgicos). Entretanto, em pacientes com doença de von Willebrand ou defeitos herdados de proteínas da coagulação, um simples comprimido de AAS pode ser catastrófico. O sangramento pode ser controlado pela transfusão de plaquetas, pois após 24h da última administração, não há mais salicilato circulante.

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINE) inibem a função plaquetária de forma reversível, bloqueando a síntese de prostaglandinas. O efeito dessas drogas sobre a função da plaqueta dura cerca de 48 horas.

A ticlopidina e o clopidogrel inibem a ativação plaquetária pelo ADP, por bloquearem os receptores purinérgicos na membrana das plaquetas. Os inibidores da GP IIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide, abciximab) são os mais potentes antiplaquetários, muito utilizados na síndrome coronariana aguda de alto risco. Nos casos de sangramento, a suspensão da droga e a transfusão de plaquetas está indicada.

Os antibióticos betalactâmicos (penicilinas) em altas doses podem provocar uma disfunção plaquetária transitória. O mecanismo envolvido ainda não foi descoberto.

### III- PARAPROTEINEMIAS

Do grupo das paraproteinemias, o mieloma múltiplo do tipo IgA e a macroglobulinemia de Waldenström são as desordens mais relacionadas à disfunção plaquetária e à coagulação. Os anticorpos monoclonais podem se ligar à superfície plaquetária, reduzindo a capacidade de adesão da plaqueta. Por isso, estes pacientes frequentemente apresentam sangramentos do tipo plaquetário. Além do distúrbio plaquetário, estes pacientes podem ter inibidores circulantes de fatores da coagulação, contribuindo para a diátese hemorrágica.

### IV- DISTÚRBIOS MIELOPROLIFERATIVOS E MIELODISPLASIAS

Apesar de níveis elevados de plaquetas na periferia (trombocitose), existe uma disfunção plaquetária nas desordens mieloproliferativas (LMC, policitemia vera, trombocitemia essencial, metaplasia mieloide agnognênica). Anormalidades na agregação e degranulação da plaqueta têm sido demonstradas. Estes pacientes estão predispostos a sangrar.

As mielodisplasias, além de produzir trombocitopenia, podem levar à disfunção plaquetária. Os megacariócitos estão pequenos e hipolobulados, produzindo plaquetas defeituosas.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

- Andrews RK et al. Bernard-Soulier syndrome: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Sep;39(6):656–62.
- Marsh JC et al. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood*. 2013 Nov 21;122(22):3561–7.
- Gudbrandsdottir S et al. Rituximab and dexamethasone vs dexamethasone monotherapy in newly diagnosed patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1976–81.
- Deford CC et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013 Sep 19;122(12):2023–9.
- Warkentin TE et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*. 2013 Sep;144(3):848–58.
- Legendre CM et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2169–81.
- Singh B et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004–2010): a population-based study. *Chest*. 2013 May;143(5):1235–42.
- Saleh MN et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP): results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537–45.
- Olnes MJ et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):11–9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):284.
- Afdhal NH et al.; ELEVATE Study Group. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367(8):716–24.
- Akhtari M. When to treat myelodysplastic syndromes. *Oncology (Williston Park)*. 2011 May;25(6):480–6.
- Masoodi I et al. Hemorrhagic manifestation of megaloblastic anemia: report of two cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Apr;22(3):234–5.
- Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.
- Kantarjian H et al. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):437–44.
- Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
- Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
- Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
- Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
- Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
- Greer, JP.; Forrester, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- George, JN, Wolf, SH, Raskob, GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88:3.
- George, JN, El-Harake, MA, Raskob, GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1994; 331:1207.
- George, JN, El-Harake, MA, Aster, RH. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: *Williams Hematology*, 5<sup>th</sup> ed, Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS (Eds) McGraw-Hill, New York 1995, p. 1315.
- Cortelazzo, S, Finazzi, G, Buelli, M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 77:31.
- Stasi, R, Stipa, E, Masi, M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995; 98:436.
- Lusher, JM, Iyer, R. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3:175.
- Lusher, JM, Zuelzer, WW. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1966; 68:971.
- Wright, JF, Blanchette, VS, Wang, H, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Br J Haematol* 1996; 95:145.
- Ben-Yehuda, D, Gillis, S, Eldor, A.. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group *Acta Haematol* 1994; 91:1.
- Guthrie, TH, Brannan, DP, Prisant, LM. Idiopathic thrombocytopenic purpura in the older adult patient. *Am J Med Sci* 1988; 296:17.
- Peng, J, Friese, P, Heilmann, E, et al. Aged platelets have an impaired response to thrombin as quantitated by P-selectin expression. *Blood* 1994; 83:161.
- Wandt, H, Frank, M, Ehninger, G, et al. Safety and cost effectiveness of a 10 x 10<sup>9</sup>/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10<sup>9</sup>/L trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91:3601.
- Lacey, JV, Penner, JA. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in the adult. *Semin Thromb Hemost* 1977; 3:160.
- Payne, BA, Pierre, RV. Pseudothrombocytopenia: A laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:123.
- Savage, RA. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:317.
- Vicari, A, Banfi, G, Bonini, PA. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A 12-month

- epidemiological study. Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:537.
38. Garcia Suarez, J, Calero, MA, Ricard, MP, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in ambulatory patients: Clinical characteristics and role of new automated cell-counting in its detection. *Am J Hematol* 1992; 39:146.
39. Pegels, JG, Bruynes, ECE, Engelfriet, CP, von dem Borne, AE. Pseudothrombocytopenia: An immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood* 1982; 59:157.
40. George, JN, Raskob, GE, Shah, SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129:886.
41. Najean, Y, Lecompte, T. Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients: An aspect of the myelodysplastic syndrome. *Cancer* 1989; 64:2506.
42. Menke, DM, Colon-Otero, G, Cockerill, KJ, et al. Refractory thrombocytopenia: A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 1992; 98:502.
43. Raife, TJ, Olson, JD, Lentz, SR. Platelet antibody testing in idiopathic thrombocytopenic purpura (letter). *Blood* 1997; 89:1112.
44. Lescale, KB, Eddleman, KA, Cines, DB, et al. Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1014.
45. Berchtold, P, Müller, D, Beardsley, D, et al. International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. *Br J Haematol* 1997; 96:477.
46. Kurata, Y, Miyagawa, S, Kosugi, S, et al. High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1994; 71:184.
-

# Cap. 3

DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO  
E DO FATOR DE VON WILLEBRAND



# DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO E DO FATOR DE VON WILLEBRAND

## DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS

Pela interação entre o fator de von Willebrand (fvW) e o fator VIII da coagulação, resolvemos apresentar a doença de von Willebrand neste capítulo, apesar de ser um distúrbio da hemostasia primária (adesão plaquetária) e não propriamente uma coagulopatia.

## DOENÇA DE VON WILLEBRAND

A doença de von Willebrand (dvW) é a desordem hemorrágica hereditária mais comum, afetando **1% da população** (pelo Cecil) ou **1 em cada 800 indivíduos** (pelo Harrison).

O fator de von Willebrand (fvW) é um “multímero” composto por glicoproteínas de diversos pesos moleculares. Seus níveis plasmáticos normais estão em torno de 1 mg/dl. Este fator, sintetizado pelo endotélio e pelos megacariócitos, é responsável pela adesividade plaquetária ao colágeno do subendotélio em sítios de lesão vascular. Outra função é formar um complexo com o fator VIII, funcionando como sua proteína de transporte e impedindo que este seja rapidamente depurado da circulação por proteases.

O distúrbio afeta basicamente o componente primário da hemostasia, pelo prejuízo à adesão plaquetária. Na maioria das vezes é do tipo brando, manifestando-se apenas pelo aumento da hemorragia imediatamente após procedimentos invasivos, como a extração dentária. A depleção do fator VIII ocorre pelo aumento da sua degradação enzimática, mas não a ponto de causar hemorragia por distúrbio da hemostasia secundária.

A desordem é herdada quase sempre com padrão *autossômico dominante*, ou seja, a história familiar geralmente é positiva. Existem três tipos da dvW, sendo mais comuns os Tipos 1 e 2.

Na dvW **Tipo 1**, responsável por 80% dos casos, há uma redução leve a moderada nos níveis plasmáticos do fator (50% de atividade ou 0,5 mg/dl).

Na dvW **Tipo 2**, os níveis plasmáticos são normais, porém, há um defeito qualitativo do fator ou no tamanho dos multímeros. A doença pode ser dividida em *Tipo 2A*, que apresenta deficiência dos multímeros de peso alto e intermediário,

ou *Tipo 2B*, no qual somente os multímeros de alto peso encontram-se deficientes, simplesmente por terem uma adesão exagerada às plaquetas. O resultado é a formação de agregados plaquetários que são rapidamente depurados do plasma. Neste caso, pode haver também trombocitopenia.

A dvW **Tipo 3** é raríssima. Nesta situação temos ausência quase total do fvW com atividade do fator VIII muito baixa no sangue. É o único tipo de herança autossômica recessiva e que se manifesta com diátese hemorrágica grave (semelhante à hemofilia).

**Clínica e Laboratório** – A maioria dos indivíduos com dvW possui a forma leve, isto é, sem hemorragia espontânea. A suspeita sobrevém quando o indivíduo apresenta um sangramento imediato após trauma ou procedimentos invasivos (ex.: extração dentária). Nos casos moderados, o paciente pode manifestar equimoses, que surgem após diminutos traumas, sangramentos em mucosas, ou mesmo sangramentos gastrointestinais. Apesar da diminuição da atividade do fator VIII, não ocorrem as manifestações típicas das desordens da coagulação (hemartrose, sangramento para cavidades, tendões, grupamentos musculares etc.), com exceção do Tipo 3 da doença.

Os achados laboratoriais da triagem hemostática são:

- 1- Tempo de Sangramento (TS) prolongado.
- 2- PTTa alargado (pela deficiência secundária *parcial* do fator VIII).
- 3- Demais provas da hemostasia normais.

O PTTa já pode alargar quando a atividade plasmática do fator VIII é inferior a 30%. A deficiência de fator VIII só é sintomática quando a atividade é menor que 5% (hemofilia A). Tanto o TS quanto o PTTa podem estar normais, devido à flutuação na atividade do fvW e do fator VIII nas formas brandas da doença. **Ou seja, a dvW pode cursar com todas as provas da hemostasia normais!**

**Diagnóstico** – A confirmação diagnóstica é feita pelos seguintes testes: (1) medida da atividade do fvW pelo Teste da Ristocetina; (2) medida do antígeno do fvW por métodos sorológicos (ELISA). A ristocetina é capaz de induzir agregação plaquetária em plasma rico em plaquetas de indivíduos normais. Este antimicrobiano induz a aglutinação de plaquetas inativas usando como “ponte” o fvW (em vez do fibrinogênio). Na dvW, a agregação plaquetária pela ristocetina está especificamente

prejudicada. Assim, na *dvW* Tipos 1 e 3 (distúrbios quantitativos), tanto a dosagem do *fvW* quanto o teste da ristocetina estarão reduzidos, ao passo que na *dvW* Tipo 2 (distúrbio primariamente qualitativo), o teste da ristocetina estará muito mais alterado que a dosagem do *fvW*...

**Tratamento** – A orientação de evitar drogas antiplaquetárias (AAS e outros AINES) deve ser bem frisada. No Tipo 1 (o mais comum), tanto a profilaxia do sangramento operatório quanto o tratamento das hemorragias *leves* podem ser feitos com **DDAVP** (desmopressina), um agente que aumenta a liberação do *fvW* a partir de seus sítios de estoque, como as células endoteliais (aumento de 2-7x nos níveis séricos). Este medicamento pode ser empregado pela via intravenosa (0,3 µg/kg em 50 ml de SF infundido em 20 minutos), subcutânea ou intranasal (150 µg *spray* em cada narina), com início de ação em 30-60min e duração de 6-12h. Recomenda-se, contudo, não administrar mais do que duas doses num período de 48h, pelo risco de taquifilaxia e hiponatremia... O efeito do DDAVP nos tipos 2 e 3 da doença é menos confiável, sendo contraindicado no Tipo 2A.

A terapia mais eficaz da *dvW*, independente do tipo, é a reposição de **concentrados ricos no *fvW***, que devem ser feitos como primeira escolha na vigência de sangramento grave, ou como “resgate” diante da refratariedade ao DDAVP. Os mais empregados na atualidade são os concentrados de fator VIII de alta ou intermediária purificação (*Humate-P*), que contêm fator de von Willebrand em quantidades satisfatórias e são submetidos, durante o preparo, à ação detergente e do calor, reduzindo a chance de transmitir partículas infecciosas como o HIV. O **crioprecipitado** é um hemocomponente rico em *fvW*, porém, tem como desvantagem um maior risco de transmissão infecciosa, *não sendo mais recomendado de rotina* no tratamento ou profilaxia da *dvW*...

Para procedimentos dentários, em pacientes com a forma branda da doença, uma opção é a profilaxia com **antifibrinolíticos**. O *ácido epsilon-aminocaproico (EACA)* e o *ácido tranexâmico* são os dois mais utilizados. O EACA é feito na dose de 6 g VO 6/6h durante 3-4 dias após o procedimento. A dose do ácido tranexâmico é de 25 mg/kg VO 6/6h. Essas drogas inibem a ativação do plasminogênio aderido à fibrina, sendo mais eficazes contra hemorragias na mucosa oral.

## AS HEMOFILIAS

As hemofilias são distúrbios da coagulação de caráter hereditário, com herança ligada ao sexo (cromossoma X), sendo, portanto, quase exclusivos do sexo masculino. O defeito consiste numa atividade muito baixa do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). Os genes que codificam a síntese do fator VIII e IX encontram-se localizados no braço longo do cromossoma X.

A incidência da hemofilia A (deficiência de fator VIII) gira em torno de **1 a cada 10.000** nascidos do sexo masculino. A incidência da hemofilia B é bem menor: **1 a cada 100.000**. Uma história familiar positiva é encontrada em 65% dos casos. As mulheres da família podem albergar o gene da hemofilia em um de seus cromossomas X (heterozigota). Se tiver um filho homem, a chance dele ser hemofílico é de 50%. A detecção de carreador, importante para mulheres parentes de algum paciente hemofílico que desejam engravidar, envolve a medida da atividade do fator VIII e IX em comparação com a atividade do antígeno do fator de von Willebrand (*vWF:Ag*).

**Manifestações Clínicas** – As manifestações clínicas da hemofilia A e B são indistinguíveis. A maior parte dos pacientes com hemofilia A (70%) possui a forma grave, com uma atividade do fator VIII menor do que 1% do normal. Os 30% restantes dividem-se entre as formas moderada (atividade entre 1-5%) e leve (entre 5-30%). Na hemofilia B, a forma grave responde por 20-45% dos casos.

Se o parto não for traumático e se o obstetra não lançar mão de procedimentos como extração a vácuo e uso do fórcepe, raramente ocorre sangramento intracraniano. Cerca de metade dos recém-natos com a forma grave pode sofrer hemorragia profusa após circuncisão.

Geralmente as manifestações clínicas da forma grave ocorrem por volta dos **2-4 anos** de idade (pré-escolares), quando a criança começa a deambular sem ajuda dos pais, e se caracterizam pelo aparecimento de *hemartroses*. A hemartrose se manifesta como uma monoartrite de grandes articulações. A articulação mais frequentemente acometida é o joelho, seguida do cotovelo, tornozelo e quadril. Esta hemorragia é proveniente dos capilares subsinoviais e provoca edema e dor intensa. A articulação encontra-se inflamada, semifletida, com eritema e apresenta difícil mobilização. Geralmente, a reposição do fator de coagulação e o repouso articular ajudam a reabsorção do sangue na cavidade. A punção do espaço articular não deve ser realizada pelo risco de infecções (a não ser em caso de dúvida diagnóstica). Os sangramentos recorrentes e mal controlados podem levar ao espessamento da sinóvia e dano à cartilagem articular. Estes eventos, somados à subluxações que ocorrem com a deambulação, podem ocasionar anquilose e deformidade articular permanente (**FIGURA 1**). A ressonância magnética é o exame de eleição para avaliar com precisão tais alterações.

Outras manifestações incluem hematomas intramusculares que podem comprimir nervos periféricos e provocar síndrome compartimental (com comprometimento isquêmico), hematomas retroperitoneais, hematomas do *psoas* (quadro que simula a apendicite aguda), sangramento gastrointestinal e geniturinário (hematúria). A *hemorragia intracraniana* ocorre em 10% dos pacientes, possuindo uma mortalidade de 30%. Este evento representa a segun-



**Fig. 1:** Artropatia hemofílica – deformidade com anquilose do joelho e tornozelo direitos.

da causa de morte em pacientes hemofílicos, só “perdendo” para a SIDA. Outro evento hemorrágico ameaçador à vida (além da hemorragia cerebral) é o *hematoma orofaríngeo*, pela possibilidade de levar à obstrução de via aérea alta e morte por asfixia.

Os *pseudotumores* ocorrem no músculo esquelético, ossos longos, pelve, dedos das mãos e pés. Eles resultam de hematomas que evoluíram com uma cápsula fibrosa. No osso, levam à destruição óssea, neoformação óssea, expansão do osso e fratura patológica.

**Laboratório** – O laboratório da hemofilia (seja A ou B) revela apenas um distúrbio da via intrínseca da coagulação, ou seja, um **PTTa alargado**, na ausência de outras alterações nas provas hemostáticas. O Tempo de Coagulação (TC) também pode se alterar, porém este teste é muito menos fidedigno do que o PTTa.

O diagnóstico é confirmado pelo ensaio específico para os fatores VIII e IX, para diferenciar a hemofilia A da hemofilia B, cuja terapêutica é bem diferente.

**Tratamento da hemofilia A** – Antigamente, os hemofílicos A eram tratados com *crioprecipitado*. Este componente do sangue é preparado pelo descongelamento do plasma a 4°C, sendo retirado o sobrenadante e ressuspendido o precipitado em 30-50 ml de plasma. O que precipita no fundo da bolsa é um concentrado rico em fibrinogênio, fator VIII, fvW, fator XIII e fibronectina. Uma única unidade de crioprecipitado contém metade da quantidade de fator VIII de uma bolsa de plasma fresco congelado, em um volume 10 vezes menor. Contudo, para tratar o hemofílico, muitas bolsas de crioprecipitado eram necessárias (cada uma vem de um doador diferente), aumentando muito a chance de infecções transmitidas por componentes do sangue (ex.: HIV). Isso fez com que atualmente existam muitos hemofílicos infectados pelo HIV (cerca de 50% daqueles politransfundidos no passado) e com hepatopatia crônica por vírus B ou C (10-20%).

Atualmente, não se usa mais o crioprecipitado para tratar o hemofílico A, pois temos disponí-

vel o *fator VIII purificado* (com inativação de agentes infecciosos por detergentes ou calor) e o *fator VIII recombinante*. No primeiro, o preparado é feito a partir de plasma de cerca de 10.000 doadores, passando por uma série de técnicas inativadoras de vírus. Nos EUA, o *pool* de doadores submete-se a *screening* para vírus da hepatite A, B e C e HIV (através de PCR). O fator VIII recombinante é obtido a partir de células de cabras geneticamente preparadas.

A reposição dos preparados de fator VIII nos hemofílicos A está indicada sempre que houver hemorragia no preparo pré e peroperatório. A dose deve ser calculada de modo a manter a atividade do fator VIII entre 15-20% nos sangramentos leves, entre **25-50%** nas hemartroses ou sangramentos de moderada gravidade e, ainda, em torno de 50% na hemorragia intracraniana e no preparo cirúrgico. A dose do hemoderivado deve ser administrada duas vezes ao dia e por um período de 3-14 dias, dependendo da gravidade do quadro. No pós-operatório, a duração da reposição é de 10-14 dias, para garantir uma cicatrização adequada.

**Terapia Adjuvante:** nos casos de hemorragia branda, podemos utilizar o **DDAVP** (desmopressina), que tem como efeito principal aumentar a atividade do fator para 5-10% (4-6 vezes). Os **antifibrinolíticos** (*EACA*, *ácido tranexâmico*) podem ser usados como adjuvantes antes de procedimentos na cavidade oral. A atividade fibrinolítica é maior nas mucosas, portanto o sangramento mucoso responde melhor a estes medicamentos. A dose é a mesma descrita para a doença de von Willebrand. *Vale ressaltar que os antifibrinolíticos são contraindicados na vigência de hematúria: pela chance de formar coágulos obstrutivos do sistema uroexcretor.*

**Tratamento da hemofilia B** – O tratamento no passado era a base da reposição de *plasma fresco congelado*, uma vez que o crioprecipitado não contém fator IX. O concentrado do complexo protrombínico parcial (*Prothromplex*) contém os fatores II, IX e X da coagulação, sendo uma opção terapêutica. Contudo a presença de alguns fatores ativados neste concentrado pode levar a eventos tromboembólicos. Atualmente, a terapêutica de escolha para a hemofilia B é a reposição de *fator IX purificado* e de *fator IX recombinante*.

## OUTRAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS

**Deficiência do Fator XI (Hemofilia C)** – A deficiência do fator XI é uma desordem autossômica recessiva, sendo especialmente comum em judeus sefarditas. A sua prevalência é de um para um milhão. *O fator XI é o único componente do sistema de contato (fator XI, XII, Calicreína e CAPM) que pode provocar sangramento quando ausente ou com atividade diminuída.* Os pacientes com deficiência do fator XI raramente apresentam uma desordem hemorrágica semelhante à observada na hemofilia. A maioria dos indivíduos com atividade menor do

que 20% apresenta sangramento excessivo após trauma e cirurgia. Somente metade dos pacientes com atividade entre 20 a 50% sangra após eventos cirúrgicos. Os sangramentos espontâneos, as hemartroses e os sangramentos intracerebrais e intramusculares são extremamente raros. O tratamento consiste na infusão de **plasma fresco congelado** em vigência de sangramentos e preparos para eventos cirúrgicos. Atualmente um fator XI recombinante tem sido empregado. No entanto este hemoderivado encontra-se associado com episódios trombóticos e coagulação intravascular disseminada, devendo ser utilizado com cautela. A reposição deve ter como objetivo atingir, no máximo, 70% de atividade do fator XI.

**Deficiência de Outros Fatores** – Das outras desordens da coagulação hereditárias, destacam-se os distúrbios do fibrinogênio, a hipoprotrombinemia, a deficiência do fator X, do fator V e do fator VII. Todos estes distúrbios se manifestam com graus variáveis de diátese hemorrágica e geralmente são de herança autossômica recessiva, de ocorrência rara. Nas deficiências de fatores da via comum da coagulação (I, II, X, V), temos um alargamento do PTTa e do TP. Na deficiência do fator VII, teremos um alargamento apenas do TP. Nos distúrbios do fibrinogênio (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia), o tempo de trombina está alargado e, nos dois primeiros, a dosagem plasmática do fibrinogênio encontra-se indetectável ou baixa (< 70-100 mg/dl), respectivamente. O tratamento das deficiências de fator II, X, V e VII pode ser feito com reposição de **plasma fresco congelado**. O sangramento da afibrinogenemia e da hipofibrinogenemia deve ser tratado com crioprecipitado. As deficiências hereditárias dos fatores XII, do CAPM e da pré-caliceína apenas alargam o PTTa, mas não levam a distúrbio hemorrágico *in vivo* (ver o primeiro capítulo da apostila).

**Disfibrinogenemias** – As *disfibrinogenemias* são desordens autossômicas recessivas ou dominantes, nas quais o fibrinogênio produzido é uma molécula defeituosa, com propriedades alteradas. Algumas vezes, o problema está na reação com a trombina, outras vezes, na própria formação do coágulo. A maioria dos indivíduos é assintomática, porém alguns apresentam sangramento, especialmente após procedimentos cirúrgicos. A cicatrização pode estar prejudicada e a deiscência de sutura é uma complicação comum. O coagulograma revela um PTTa e um TP que podem estar alargados ou normais. O tempo de trombina está caracteristicamente prolongado e o coágulo formado possui alterações da sua consistência. Os níveis de fibrinogênio plasmático encontram-se dentro da normalidade. O tratamento pode ser feito com **crioprecipitado**.

**Deficiência do Fator XIII** – A deficiência do fator estabilizador da fibrina (XIII) é uma desordem autossômica recessiva bastante rara, porém importante pelas suas especiais características. O paciente sangra desde o nascimento (pelo cordão umbilical) e, eventualmente, evolui para hemor-

ragia grave. O PTTa e o TP encontram-se normais, bem como o tempo de trombina e a dosagem de fibrinogênio plasmático. Neste caso, o diagnóstico pode ser confirmado pelo teste de solubilidade do coágulo à ureia (*Teste da Ureia*). O coágulo é lentamente dissolvido com 5M de ureia apenas nos indivíduos que têm uma deficiência grave deste fator (< 2% de atividade). O diagnóstico diferencial deve ser feito com uma causa hereditária de hiperfibrinólise – a *deficiência de alfa-2-antiplasmina*. Neste caso, o teste da ureia será negativo e o tempo de retração do coágulo acelerado. Como o fator XIII tem uma meia-vida longa (12 dias) e apenas 1% de atividade é necessária para a normalização da hemostasia, a terapia de reposição profilática pode ser realizada com apenas uma unidade de **plasma fresco congelado**. Não há necessidade de crioprecipitado.

## **D**ISTÚRBIOS ADQUIRIDOS

Enquanto as desordens hereditárias possuem características clínicas típicas de uma coagulopatia (ver primeiro capítulo da apostila) e anormalidades características no coagulograma, as coagulopatias adquiridas geralmente cursam com anormalidades múltiplas na hemostasia, às vezes associadas à trombocitopenia. Muitas vezes, o sangramento é apenas mais uma das complicações da doença de base que levou ao distúrbio hemostático.

### **DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K**

A vitamina K é um cofator fundamental para a gama-carboxilação hepática dos fatores **II, VII, IX e X**, além dos anticoagulantes endógenos **proteína C** e **proteína S**. Sem a vitamina K esses fatores têm o seu efeito prejudicado pela falta da terceira carboxila nos resíduos de ácido glutâmico. Este radical é fundamental para a interação com o fosfolípido plaquetário e com o cálcio ionizado.

Os estados deficitários de vitamina K principais da prática médica são os seguintes:

- (1) **Recém-nato** (“**Desordem Hemorrágica do Recém-Nato**”).
- (2) **Paciente debilitado em uso de antibióticos.**
- (3) **Síndromes de má absorção intestinal.**
- (4) **Colestase e hepatopatias.**

O recém-nato tem baixas reservas de vitamina K e fica propenso à sua carência, principalmente se for prematuro e alimentado exclusivamente com leite materno (pobre em vitamina K). A doença hemorrágica do recém-nato (como é chamada esta entidade) pode ser prevenida ou tratada pela aplicação parenteral de vitamina K **1 mg**. A vitamina K vem em parte dos alimentos ricos em folhas verdes e em parte das bactérias da flora intestinal. Pacientes que não se alimentam adequadamente por estarem debilitados e ainda fazem uso de antibiótico oral estão sob o risco da deficiência desta vitamina. A vitamina K é lipossolúvel e, portanto, exige os sais biliares para a sua absorção intestinal. Por isso, nas síndromes disabsortivas com esteator-

reia, na colestase extra-hepática (obstrução biliar) e intra-hepática (hepatopatia), cai a sua absorção e pode levar ao *deficit*.

Como o fator VII é o fator de menor meia-vida, logo fica deficiente na carência de vitamina K. Assim, o **TP (INR)** alarga mais e muito antes do PTTa, devendo ser o parâmetro utilizado para a suspeita diagnóstica e controle terapêutico. Depois, a deficiência dos fatores II (hipoprotrombinemia), IX e X faz alargar também o PTTa. O tratamento é a reposição da vitamina 10 mg parenteral, restaurando a hemostasia em 10-12h. A via pode ser subcutânea ou venosa. A administração intramuscular pode acarretar a formação de hematoma. O plasma fresco congelado é utilizado nos casos de urgência hemorrágica.

## ANTICOAGULANTES E TROMBOLÍTICOS

### 1- Heparina

A heparina é um polissacarídeo capaz de ligar-se ao anticoagulante endógeno **antitrombina III**, aumentando intensamente a sua atividade antitrombina e antifator Xa e, em menor escala, anti-IXa, anti-XIa e anti-XIIa. Com isso, inibe as vias comum e intrínseca da coagulação, alargando, especialmente, o **PTTa**. Este teste é utilizado como parâmetro para o controle da anticoagulação pela heparina não fracionada. O TP (INR) pode ou não alargar: algumas tromboplastinas utilizadas neste teste contêm substâncias neutralizadoras da heparina...

A Heparina Não Fracionada (HNF) é um *pool* de fragmentos polissacarídeos de diversos tamanhos e pesos moleculares, com uma média entre 4.000 e 16.000 daltons. É perfeitamente capaz de inativar a trombina (IIa) e o fator Xa, na presença da antitrombina III. Para que haja inibição da trombina, a molécula de heparina precisa envolver todo o complexo antitrombina III-trombina, sendo necessário, portanto, um tamanho acima de 6.000 daltons. Por outro lado, para inativar o fator Xa, basta que o polissacarídeo se ligue à antitrombina III, sem a necessidade de envolver todo o complexo. A Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) é um preparado de polissacarídeos menores, com um peso médio entre 4.000 e 5.000 daltons. Por isso, esta forma de heparina inibe fortemente o fator Xa e fracamente a trombina. Enquanto a relação da atividade anti-Xa/antitrombina é de 1:1 com a HNF, chega a 4:1 com a HBPM. Pela fraca inibição antitrombina, a HBPM frequentemente não alarga o PTTa (o alargamento deste teste necessita no caso da inibição de vários fatores da via comum e intrínseca, quando o grau de inibição é leve a moderado...).

Uma outra diferença básica entre as duas formas de heparina é na farmacocinética. Os grandes polímeros da HNF se ligam a proteínas plasmáticas, ao fator 4 plaquetário e ao endotélio. Algumas proteínas ligadoras de heparina são reagentes de fase aguda, exacerbando a ligação em pacientes críticos. A ligação proteica limita o efeito da

droga, por reduzir a quantidade de polímeros disponíveis para ativar a antitrombina III.

O resultado é uma resposta extremamente variável de paciente para paciente, tornando obrigatório o controle terapêutico com o PTTa (que deve manter uma relação **entre 1,5 e 2,5**). Por exemplo, se o controle for 35 segundos, devemos manter o PTTa em torno de 70 segundos (entre 50-90 segundos). Acima de 90 segundos, a chance de complicações hemorrágicas aumenta sobremaneira. Quando se utiliza a HNF venosa (infusão contínua), o PTTa deve ser dosado 6h após o início da infusão e 6h após qualquer ajuste de dose. No caso da HNF subcutânea 12/12h, o ideal é medir-se o PTTa entre as duas aplicações (6h após uma delas). As doses preconizadas para o TEP são: 80 U/kg (ataque) e 18 U/kg/h (1.200-1.500 U/h) para a manutenção. A dose subcutânea anticoagulante deve ser 12.500-15.000 U 12/12h.

Como a ligação proteica é desprezível com a HBPM, não há necessidade de se monitorar o PTTa quando esta forma de heparina é escolhida (até porque este teste costuma não se alterar...).

Os efeitos adversos da heparina são: sangramento, trombocitopenia imune (discutida no capítulo anterior), osteoporose (uso crônico), pela ativação de osteoclastos e outros efeitos (urticária, broncoespasmo, elevação das transaminases, etc.). A HBPM tem uma chance menor de trombocitopenia e de osteoporose, mas também pode provocar estas complicações... A trombocitopenia, por ser idiossincrásica, pode ocorrer até com doses mínimas, como no *flush* de heparina utilizado no circuito do cateter de Swan-Ganz...

O tratamento da hemorragia por heparina começa com a suspensão de sua infusão. Se o sangramento for leve, essa medida é suficiente, pois a meia-vida da heparina é curta (**0,5-1h**). Se o sangramento for moderado ou grave, administra-se **protamina**, o seu antídoto específico. A dose de protamina dependerá do tempo transcorrido desde a última dose de heparina... Se a protamina for utilizada para reverter a heparinização em um procedimento (por exemplo, na angioplastia ou na circulação extracorpórea), a dose deve ser 1 mg de protamina para cada 100 U de heparina administrada. Se a última dose de heparina foi feita há 30min – 1h, a dose de protamina será 0,5 mg para cada 100 U de heparina. Por fim, se o tempo transcorrido desde a última dose de heparina for > 2h, devemos utilizar 0,25 mg de protamina para cada 100 U de heparina... A protamina deve ser infundida lentamente (50 mg/10min), para evitar efeitos adversos do tipo bradicardia, depressão miocárdica, hipotensão arterial grave e até mesmo coagulopatia.

No preparado nacional da *Roche* (cloridrato de protamina), cada 1 ml contém 10 mg (neutraliza 1.000 U de heparina). A ampola contém 5 ml (50 mg, neutraliza 5.000 U de heparina). A protamina também é indicada no sangramento grave após uso da HBPM, porém nesse caso os seus efeitos são menos previsíveis, e não são tão eficazes quanto no caso da HNF...

## 2- Cumarínicos (Warfarim)

O warfarim (*Marevan*) é o principal anticoagulante oral utilizado no nosso meio. É o método mais prático e mais barato de garantir anticoagulação plena a longo prazo. Os cumarínicos agem inibindo a reação de gama-carboxilação dependente da vitamina K para síntese hepática dos **fatores II, VII, IX e X**. Os anticoagulantes endógenos **proteína C** e **proteína S** também precisam dessa reação para sua síntese e, portanto, também ficam depletados pelo uso de cumarínicos.

Dos acima, o fator VII e a proteína C são os de menor meia-vida plasmática (5-7h), tornando-se depletados nas primeiras 24-48h do uso cumarínico. Isso explica dois conceitos importantes: (1) o TP (INR) é o primeiro exame a se alterar, já que mede a via extrínseca, dependente do fator VII; (2) nas primeiras 48h de uso, o cumarínico pode ter efeito pró-coagulante, piorando a trombose ou provocando uma complicação clássica: *Necrose Cutânea Hemorrágica*, pela trombose de pequenos vasos, também chamada de WISN (*Warfarim-Induced Skin Necrosis*). Esse evento adverso é mais comum com doses excessivas do fármaco ou em indivíduos heterozigotos para deficiência de proteína C.

A dose do cumarínico deve ser ajustada conforme o resultado do TP (INR). O INR deve ser mantido entre **2-3**, na maioria das situações,

e entre **3-4** nos casos de maior risco tromboembólico, como as próteses valvares metálicas em posição mitral.

Diversas drogas interagem com o warfarim, por interferir em seu metabolismo hepático no citocromo P450 (inibindo ou acelerando), deslocando o fármaco da albumina plasmática (sua proteína transportadora), inibindo a sua absorção ou modificando a oferta de vitamina K (como os antibióticos orais e as alterações na ingestão de folhas verdes). A **Tabela 1** coloca as principais drogas que aumentam ou diminuem o efeito anticoagulante do warfarim. Estude-a atentamente...

Atenção deve ser dada a qualquer droga da lista acima, tomada em conjunto com o warfarim. Por exemplo, na fibrilação atrial recém-cardiovertida, está indicado o uso de um antiarrítmico (como a amiodarona) e mais quatro semanas de anticoagulação com warfarim. Neste caso, a amiodarona pode aumentar o efeito do cumarínico, predispondo ao sangramento.

O tratamento do sangramento cumarínico exige a suspensão do fármaco; as outras medidas dependem da presença e gravidade do sangramento e do INR. As principais “armas” terapêuticas são a vitamina K1, o plasma fresco congelado, o concentrado do complexo protrombínico (*Prothromplex*) e, mais recentemente, o fator VIIa humano recombinante (*Novoseven*). Observe a **Tabela 2**.

<b>Tab. 1 Drogas que Interagem com o Warfarim</b>	
<b>Aumentam o seu Efeito</b>	<b>Inibem o seu Efeito</b>
<p><b>Antibióticos</b> Antibióticos orais, Sulfametoxazol-trimetoprim, Sulfonamidas, Fluoroquinolonas, Metronidazol, Cloranfenicol, Isoniazida, Miconazol.</p> <p><b>Anti-inflamatórios</b> Fenilbutazona, Salicilatos.</p> <p><b>Drogas cardiovasculares</b> Amiodarona, Propafenona, Quinidina.</p> <p><b>Outros</b> Alopurinol, Sulfonilureias, Dissulfiram, Etanol, Omeprazol, Cimetidina, Clofibrato, Diazóxido, Tamoxifen.</p> <p><b>Questionável</b> Paracetamol, Propranolol, Ranitidina, Celecoxib, Rofecoxib, Macrolídeos, Tetraciclina, PTU, H. Tireoidiano.</p>	<p><b>Indutores da P450</b> Barbitúricos, Carbamazepina, Rifampicina, Fenitoína, Griseofulvina.</p> <p><b>Inibidores da absorção</b> Hidróxido de alumínio, Colestiramina.</p> <p><b>Pró-coagulantes</b> Vitamina K (incluindo fonte dietética), Estrogênios, Contraceptivos orais.</p>

**Tab. 2**

<b>1- Sangramento moderado/grave</b>	Plasma fresco congelado ou fator VII recombinante ou concentrado de complexo protrombínico + vitamina K venosa 5-10 mg.
<b>2- Sangramento leve</b>	Vitamina K oral ou venosa.
<b>3- Sem sangramento</b>	INR < 5: apenas suspender warfarina até normalização do INR. Voltar warfarina com dose reduzida.
	INR entre 5-9: suspender warfarina e acrescentar baixa dose oral de vitamina K. Quando INR normalizar, voltar warfarina com dose reduzida.
	INR entre 10-19: suspender warfarina e administrar vitamina K 5 mg oral. Voltar warfarina com dose reduzida.
	INR > 20: suspender warfarina e administrar vitamina K 10 mg venosa. Voltar warfarina com dose reduzida.

Para os pacientes em uso de cumarínicos que serão submetidos à cirurgia ou qualquer procedimento invasivo, as recomendações encontram-se na **Tabela 3**.

### Tab. 3 CONDUTA EM PACIENTES EM USO DE CUMARÍNICOS, SUBMETIDOS A PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

#### 1- Cirurgia/procedimento de emergência, realizada no mesmo dia:

- Suspender o cumarínico e administrar **plasma fresco congelado** + vitamina K venosa ou subcutânea (5-10 mg).

#### 2- Cirurgia/procedimento de urgência, realizada entre 1-4 dias:

- Suspender o cumarínico e administrar vitamina K oral (2-4 mg).

#### 3- Cirurgia ou procedimento eletivos, com risco de sangramento, em pacientes com baixo risco de trombose:

- Suspender o cumarínico cinco dias antes e liberar para o procedimento se INR < 1,5 e Atividade de protrombina > 50%.

#### 4- Cirurgia ou procedimento eletivos, com risco de sangramento, em pacientes com alto risco de trombose:

- Suspender o cumarínico cinco dias antes, iniciando-se a heparina (HNF ou HBPM) 12h após; Liberar para o procedimento se INR < 1,5 e Atividade de protrombina > 50%; Suspender a heparina horas antes do procedimento.

#### Pacientes com alto risco de trombose:

- Prótese valvar mecânica;
- Fibrilação atrial de alto risco para tromboembolismo (doença mitral reumática, FE < 40%, hipertensão, hipertireoidismo, idade > 65 anos, história de evento prévio);
- Trombose venosa ou TEP há menos de três meses;
- Estado de hipercoagulabilidade com história de evento tromboembólico.

### SAIBA MAIS... OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Nos últimos anos, diversos anticoagulantes orais foram lançados no mercado visando substituir o tradicional warfarin, que até pouco tempo atrás era a única opção disponível... A grande vantagem é que tais fármacos podem ser ministrados em doses fixas predeterminadas, sem necessidade de monitorização laboratorial do efeito anticoagulante (quer dizer, o paciente não precisa dosar o TAP/INR, nem o PTTa para ajustar a dose da medicação)... Estamos falando dos inibidores diretos da trombina, cujo único representante em uso clínico é o **Dabigatran (Pradaxa)**, e dos inibidores diretos do fator Xa, como **Rivaroxaban (Xarelto)**, **Apixaban (Eliquis)** e **Edoxaban (Lixiana)**. Os inibidores diretos do fator Xa ainda não possuem antídoto específico para uma rápida reversão do efeito anticoagulante em caso de hemorragia grave ou necessidade de cirurgia de emergência. Se alguma dessas situações ocorrer com um usuário dessas drogas recomenda-se o seguinte, além de sua imediata suspensão: (1) uso de carvão ativado pela via oral para bloquear a absorção intestinal da última dose ingerida; (2) agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido épsilon-aminocaproico; (3) *concentrado de complexo protrombínico*, uma mistura de fatores da coagulação previamente ativados que por si só promove a formação de trombos após infusão no corpo do paciente... Já em relação ao dabigatran (inibidor direto da trombina), felizmente dispomos de um antídoto específico: trata-se do **idarucizumab (Praxbind)**, um anticorpo monoclonal anti-dabigatran. Tal droga provou reverter de forma rápida a anticoagulação desses pacientes, e por isso foi aprovada pelo FDA no final de 2015.

### 3- Trombolíticos

Os fármacos trombolíticos têm sido bastante utilizados no tratamento do infarto agudo do miocárdio, da trombose arterial de membro inferior e no tromboembolismo pulmonar com instabilidade hemodinâmica. O efeito adverso mais temido é o sangramento. Essas drogas agem, em última análise, convertendo o plasminogênio em plasmina, uma protease capaz de dissolver os polímeros de fibrina contidos no trombo.

A Estreptoquinase, o trombolítico mais usado em nosso meio, não é fibrinoespecífico, isto é, atua tanto no plasminogênio ligado à fibrina quanto no plasminogênio livre no plasma. A plasmina formada degrada a fibri-

na (fibrinólise) e o fibrinogênio plasmático (fibrinogenólise). Os pacientes apresentam hipofibrinogenemia, alargamento do Tempo de Trombina (TT) e aumento dos Produtos de Degradação da Fibrina e Fibrinogênio (PDFF). Embora o rtPA (Ativador Tecidual do Plasminogênio recombinante), ou Alteplase, seja um trombolítico fibrinoespecífico, o risco de hemorragia cerebral no idoso não é inferior ao da estreptoquinase, talvez pelo uso mais frequente da heparina não fracionada venosa. A hemorragia pelo trombolítico deve ser tratada pela reposição de fibrinogênio (através do *crioprecipitado* ou do plasma fresco congelado) em conjunto com *antifibrinolíticos* (EACA, ácido tranexâmico). Se o paciente também estiver usando heparina, a protamina também está indicada.

## DOENÇA HEPÁTICA

O hepatócito sintetiza todos os fatores da coagulação. Portanto, quando há sofrimento hepático, poderá se desenvolver uma coagulopatia por deficiência de diversos fatores, da via intrínseca (IX, XI, VIII), extrínseca (VII) e comum (I, II, X, V) da coagulação. A gama-carboxilação dos fatores do complexo protrombínico (II, VII, IX, X) está deficiente, especialmente do fator VII, razão pela qual predomina o alargamento do **TP (INR)**, como acontece na deficiência de vitamina K e no uso de cumarínicos. A resposta à vitamina K é imprevisível e precária nos casos avançados de insuficiência hepática. Como também é o fígado que sintetiza os anticoagulantes endógenos antitrombina III, proteína C e proteína S, estes encontram-se depletados na insuficiência hepática, predispondo à trombose e à CIVD. Finalmente, a não depuração hepática do tPA (ativador do plasminogênio tecidual) pode determinar um estado de hiperfibrinólise primária (ver adiante). A esplenomegalia congestiva também pode justificar uma trombocitopenia moderada.

Por não haver uma resposta significativa à vitamina K, os pacientes hepatopatas graves que apresentam hemorragia devem ser abordados com **plasma fresco congelado**, que repõe os principais fatores da coagulação depletados. Naqueles que não estão sangrando, mas que terão que se submeter a procedimento invasivo (ex.: esclerose de varizes esofagianas), recomenda-se a reposição de 20 ml/kg de plasma fresco congelado para manter o INR < 1,5 e a atividade de protrombina > 50%.

A vitamina K1 está indicada rotineiramente, pois alguns pacientes podem responder, especialmente quando há colestase intra-hepática.

## COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

**Etiologia** – Trata-se de uma grave desordem adquirida da hemostasia, relacionada a doenças não menos graves, como a sepse bacteriana por Gram-negativos (ex.: meningococo, enterobactérias, pseudomonas), as complicações obstétricas (descolamento prematuro de placenta, feto morto retido, embolia amniótica), neoplasias malignas (adenocarcinoma mucinoso, LMA promielocítica – M3), politrauma, grande queimado, hemólise intravascular aguda, etc. Além dos Gram-negativos, outros agentes infecciosos podem eventualmente se associar a quadros de CIVD (estafilococcia, estreptococcia, arboviroses, riquetsioses, malária, histoplasmosse disseminada etc.).

**Patogênese** – A liberação ou a exposição do **fator tecidual** é o principal fator na gênese desta síndrome. Como resultado, a coagulação é exacerbada a ponto de levar à formação de fibrina em vários pontos da microvasculatura, consumin-

do plaquetas (trombocitopenia), fatores da coagulação (coagulopatia), destruindo hemácias (anemia hemolítica microangiopática, com esquizócitos na periferia) e obstruindo pequenos vasos (gangrena periférica). Diferentemente da PTT, os microtrombos são constituídos principalmente por fibrina! Ao mesmo tempo em que se forma, a fibrina é degradada pelo sistema fibrinolítico endógeno, que se encontra ativado.

De todos os fatores, o mais depletado é o **fibrinogênio** (fator I), que pode chegar a valores indetectáveis. Como consequência à hiperfibrinólise, temos o aumento dos **PDF** (Produtos de Degradação de Fibrina, entre eles o **D-dímero**), que podem ser dosados no plasma. O D-dímero é um produto de significado especial, pois só é liberado pela degradação direta dos polímeros de fibrina, e não dos monômeros ou do fibrinogênio. Ou seja, aparece quando a fibrinólise é resultado da formação prévia de trombos. Na fibrinólise primária (uma outra entidade), os PDFF estão elevados, mas o D-dímero está normal.

*Existem duas formas de CIVD:*

**(1) Forma Aguda:** relacionada à sepse, trauma, complicações obstétricas, LMA. O consumo de fatores da coagulação e de plaquetas não consegue ser compensado por um aumento da produção hepática e medular. Estes pacientes se manifestam muito mais com sangramento.

**(2) Forma Crônica:** quase sempre relacionada a tumores sólidos secretores de fator tecidual. Como há uma resposta compensatória hepática e medular, o consumo excessivo de fatores da coagulação e de plaquetas é repostado. As manifestações principais passam a ser de repetidas tromboses.

**Clínica e Diagnóstico** – O diagnóstico de CIVD agudo deve ser suspeitado em qualquer paciente grave, com os fatores de risco previamente assinalados, que se apresenta com diátese hemorrágica (hemorragia cutaneomucosa, gastrointestinal, pulmonar, cerebral etc.). A hemostasia primária está prejudicada principalmente pelo consumo plaquetário (trombocitopenia).

Os critérios que definem o diagnóstico são:

- 1- Hipofibrinogenemia (< 70-100 mg/dl)
- 2- Aumento dos PDF, especialmente o D-dímero
- 3- Alargamento do PTTa, do TP e do TT (tempo de trombina)
- 4- Trombocitopenia
- 5- Anemia hemolítica com esquizócitos

Em conjunto com a hemorragia, estes pacientes fazem microtrombose difusa, levando à insuficiência renal aguda, disfunção hepática, depressão do sensorio e gangrena de dígitos. A apoplexia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friederichson) é clássica da meningococemia, levando ao choque refratário.

**Tratamento e prognóstico** – O prognóstico da CIVD não é bom, já que reflete uma doença de base geralmente muito grave. Esti-

ma-se uma mortalidade entre 40-80% em casos de sepse, politrauma e grande queimado. Não se sabe se o mecanismo de óbito é pela própria CIVD ou simplesmente pela SIRS (Resposta Inflamatória Sistêmica). A princípio, os pacientes com critério laboratorial para CIVD, mas sem sangramento ou trombose, não necessitam de terapia específica.

O sangramento deve ser abordado com a reposição de *plaquetas* (se contagem < 50.000/mm<sup>3</sup>), *plasma fresco congelado* e *crioprecipitado*, este último visando manter os níveis plasmáticos de fibrinogênio acima de 100 mg/dl. O benefício do uso da heparina em baixas doses não foi comprovado na CIVD aguda. A depleção da antitrombina III talvez justifique a ineficácia desta abordagem. Na CIVD crônica, a heparinização está indicada para tratar os eventos macrotrombóticos. Os antifibrinolíticos são contraindicados em qualquer forma de CIVD, pois podem agravar a microtrombose!!!

## FIBRINÓLISE PRIMÁRIA

Uma rara condição hemorrágica é a fibrinólise primária, definida pelo aumento da formação de plasmina não estimulado pela formação de fibrina. Neste caso, a plasmina degrada o fibrinogênio (fibrinogenólise) e, eventualmente, os fatores V, VIII e XIII. As causas adquiridas principais são: doença hepática grave, carcinoma de próstata metastático, ressecção transuretral de próstata, uso de trombolíticos. Os achados laboratoriais incluem hipofibrinogenemia, alargamento do TT e aumento dos PDFF, mas sem elevação do D-dímero. O PTTa e o TP podem ou não estar alargados, dependendo do efeito da fibrinólise sobre os fatores V e VIII. O tratamento mais indicado (afastando-se CIVD) é a reposição de crioprecipitado, plasma fresco congelado e drogas antifibrinolíticas.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Abshire TC et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):76–81.
2. Rick ME. von Willebrand Disease. In: Kitchens CS, (editors) et al. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Elsevier, 2013.
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

## INIBIDORES CIRCULANTES DE FATORES DA COAGULAÇÃO

**Etiologia** – O aparecimento de autoanticorpos antifator VIII (do tipo IgG) pode ocorrer em algumas circunstâncias da prática médica, tais como (1) o hemofílico A que recebeu componentes do sangue; (2) **na puérpera**; (3) **no lúpus eritematoso sistêmico**; e (4) em algumas imunodeficiências. Este anticorpo inativa o fator VIII, provocando uma diátese hemorrágica, às vezes, bastante grave (**FIGURA 2**). O coagulograma revela um PTTa bem alargado e um TP normal. O quadro pode ser agudo e autolimitado ou se cronificar.

**Diagnóstico e Tratamento** – O diagnóstico é suspeitado quando a adição de plasma não corrige o PTTa do paciente e descarta-se a possibilidade do anticoagulante lúpico. O paciente não responde à reposição de crioprecipitado, plasma fresco congelado ou fator VIII purificado, pois o anticorpo inibe o fator VIII exógeno também!! A alternativa mais viável é a infusão do concentrado de complexo protrombínico – o *Prothromplex* – por conter pequenas quantidades dos fatores II, IX e X ativados, “bypassando” o fator VIII na cascata da coagulação. Entre os hemoderivados, somente o *Prothromplex* controla a hemorragia destes pacientes. A plasmaferese e o uso de imunossupressores (ex.: ciclofosfamida) podem ser necessários nos casos crônicos e refratários.



**Fig. 2:** Hematoma dissecante profundo – puérpera com anticorpo circulante antifator VIII.

6. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
8. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
9. Greer, JP.; Forrester, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
10. Mannucci, PM, Tuddenham, EG. Hemophilias - from Royal genes to gene therapy [medical progress]. *N Engl J Med* 2001; 344:1773.
11. Ljung, R, Petrini, P, Nilsson, IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79:196.

# Cap. 4

HEMOTRANSFUSÃO



# HEMOTRANSFUSÃO



**Fig. 1:** Em seus primórdios, a hemotransfusão era um procedimento destinado ao tratamento da loucura...

## HISTÓRIA

A primeira hemotransfusão em seres humanos de que se tem notícia foi realizada na França em 1667 por *Jean Baptiste Denis*, médico do rei Luís XIV. Ele infundiu sangue de carneiro em um membro da nobreza que apresentava distúrbios mentais, o qual, evidentemente, morreu após o procedimento (**FIGURA 1**)... Naquela época, acreditava-se que a **transfusão heteróloga** (entre espécies distintas) poderia melhorar o comportamento humano, na medida em que o sangue dos animais seria menos contaminado por “vícios e paixões” mundanas. Não demorou muito, os experimentos transfusionais foram banidos da prática médica, tornando-se atividade criminosa pelas leis de então.

Foi somente no final do séc. XVIII que *Pontic e Landois* conseguiram demonstrar a viabilidade da **transfusão homóloga** (entre membros da mesma espécie) utilizando cobaias. Alguns anos mais tarde, o obstetra inglês *James Blundell* realizou a primeira transfusão homóloga bem sucedida em humanos, salvando a vida de uma jovem que apresentava hemorragia pós-parto. Conforme descrito em seu clássico artigo na revista *Lancet* (em 1829), o procedimento consistiu numa transfusão “braço a braço” à beira do leito, onde o marido da paciente foi o doador.

O fato é que a partir daí a hemotransfusão foi efetivamente incorporada à prática clínica, porém, seus resultados eram muito variáveis. Às vezes o procedimento dava certo e era claramente benéfico, mas outras vezes parecia apenas acelerar o desfecho fatal... A elucidação desse mistério só foi possível no início do séc. XX, quando o imunologista austríaco *Karl Landsteiner* percebeu que o soro de algumas pessoas aglutinava o sangue de outras, quando ambos eram misturados! Seus estudos sorológicos levaram à formulação do conceito de Grupo Sanguíneo, com a descrição do mais “importante” de todos: o **grupo ABO**.

De lá para cá houve um salto de desenvolvimento na medicina transfusional, principalmente após uma compreensão mais aprofun-

dada da biologia dos antígenos e anticorpos relacionados às hemácias e demais constituintes do sangue. Este conhecimento, que resumiremos adiante, constitui a base científica da hemoterapia.

Cumpramos ressaltar ainda que com o refino das técnicas de refrigeração e conservação criou-se o primeiro *Banco de Sangue* em Barcelona, em 1936. Logo ficou clara sua utilidade: graças à Guerra Civil Espanhola, a demanda por sangue era grande... Um pouco mais tarde, após a Segunda Guerra Mundial, os bancos de sangue se multiplicaram pelo mundo, e hoje representam um dos alicerces da medicina moderna.

## ANTÍGENOS E ANTICORPOS

No sangue de cada indivíduo existe um conjunto próprio (geneticamente determinado) de antígenos. Esses antígenos podem ser proteínas ou carboidratos e são encontrados sobre a superfície das hemácias, leucócitos e plaquetas, além de circularem livremente no plasma. Cada antígeno exerce uma função biológica específica... Seja como for, para fins transfusionais, tais moléculas são subdivididas em grupos – os Grupos Sanguíneos – em função de similaridades em sua estrutura bioquímica! Dentro de cada grupo existem TIPOS SANGUÍNEOS, definidos pelo antígeno do grupo que está presente. Como os tipos sanguíneos variam de pessoa a pessoa, nossos sangues podem ser mais ou menos “compatíveis”, o que influencia a eficácia e o risco de reações adversas à hemotransfusão.

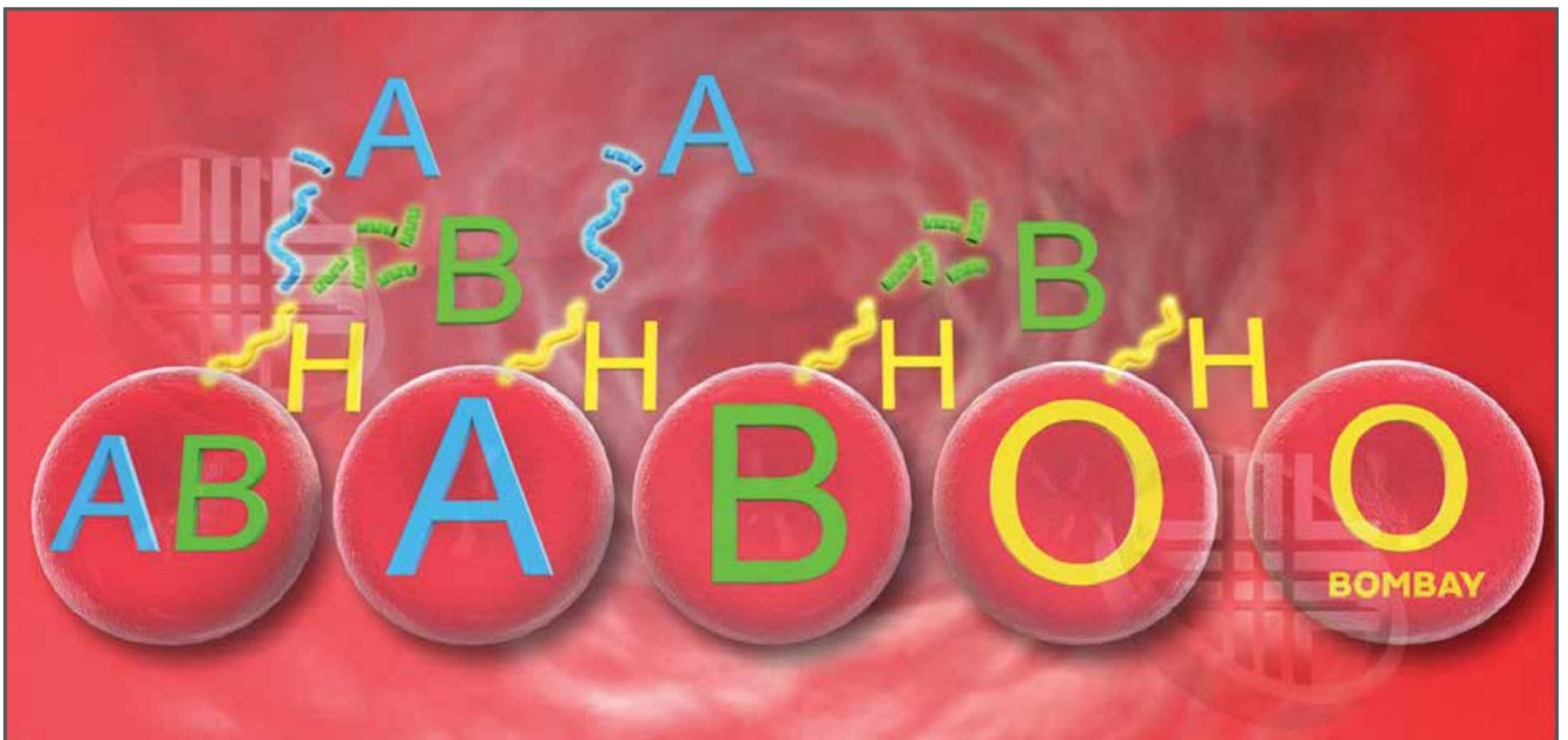
Vamos entender melhor... Quando o indivíduo é exposto a um antígeno sanguíneo que não faz parte de seu organismo, ele desenvolve anticorpos contra aquele antígeno. Este processo é conhecido como **aloimunização** (o prefixo *alo* quer dizer “outro” – isto é, imunização contra antígenos “do sangue do outro”), e os anticorpos formados são chamados de **aloanticorpos**. É a existência desses aloanticorpos no soro que explica a aglutinação de um sangue de tipo diferente.

Para a maioria dos tipos sanguíneos, a aloimunização só acontece após uma primeira transfu-

são de sangue não compatível ou gestação (se o feto possuir antígenos diferentes da mãe). Para outros, no entanto, a aloimunização é dita *natural*, pois micro-organismos ubíquos no meio ambiente secretam substâncias que “mimetizam” seus antígenos, e todas as pessoas acabam desenvolvendo (logo no início da vida) aloanticorpos direcionados contra aqueles antígenos que não possuem... Desse modo, em se tratando de incompatibilidade para estes grupos, as reações adversas já ocorrem na primeira hemotrans-

fusão, uma vez que o receptor se encontra previamente aloimunizado de forma “natural”.

Isso explica porquê o Grupo Sanguíneo “mais importante” para a medicina transfusional é o ABO: além de sua carga antigênica ser quantitativamente grande no sangue humano, trata-se do grupo para o qual a *aloimunização natural* ocorre com mais frequência e intensidade! Logo, a *compatibilidade ABO* é o primeiro pré-requisito para uma transfusão bem sucedida!!!



**Fig. 2:** O grupo sanguíneo ABO e seus antígenos.

### O Grupo ABO – FIGURA 2

Existem 5 tipos sanguíneos dentro deste grupo: **A, B, AB, O** e **O<sup>Bombay</sup>**. O grupo A é definido por um carboidrato (N-acetilgalactosamina) ligado à substância H presente na superfície celular. O grupo B é definido por outro carboidrato (galactose) ligado à mesma substância H. O grupo AB é aquele onde ambos os carboidratos estão presentes, e no grupo O nenhum desses carboidratos é encontrado (existe apenas a substância H). No raríssimo grupo **O<sup>Bombay</sup>** (< 0,1% das pessoas) é a própria substância H que está ausente e, por conseguinte, os antígenos A e B também não são encontrados... Como já explicamos, devido à aloimunização “natural” todos os seres humanos possuem anticorpos contra antígenos ABO diferentes dos seus, isto é: (1) indivíduos com sangue tipo A possuem anticorpos anti-B; (2) indivíduos com sangue tipo B possuem anticorpos anti-A; (3) portadores de sangue tipo AB não possuem nenhum desses anticorpos; (4) portadores de sangue tipo O apresentam os dois anticorpos (anti-A e anti-B); e (5) indivíduos com sangue **O<sup>Bombay</sup>** possuem três anticorpos (anti-H, anti-A e anti-B). Os aloanticorpos relacionados ao grupo ABO são chamados de *isoaglutininas*. Assim, quem tem sangue tipo A não pode receber sangue tipo B ou AB (pois o anti-B promoverá aglutinação), e quem tem sangue tipo B não pode receber sangue tipo A ou AB (por causa do anti-A). Por outro lado, quem tem sangue tipo AB (ausência de anti-A e anti-B) pode receber todos os tipos sanguíneos (“receptor universal”), ao passo que o sangue tipo O (ausência dos antígenos A e B) pode ser doado para todos os indivíduos (“doador universal”), exceto para os portadores do sangue tipo **O<sup>Bombay</sup>**. Estes,

por possuírem anticorpos anti-H, só podem receber transfusão de sangue tipo **O<sup>Bombay</sup>** (o único onde o antígeno H está ausente)... Qual a função fisiológica dos antígenos ABO? Hoje sabemos que eles participam de um curioso mecanismo de defesa: quando secretados na circulação, bloqueiam a interação entre certos micro-organismos (ex.: *Candida*, meningococo, pneumococo) e seus receptores celulares. Logo, indivíduos “não secretores” de antígenos ABO são mais suscetíveis às infecções invasivas por estes germes!!!

O segundo grupo sanguíneo de importância é o Rh. Já foram descritos mais de 40 antígenos dentro deste grupo, porém, na imensa maioria das pessoas, apenas cinco desses antígenos costumam ser encontrados em combinações variadas. O principal é o **antígeno D**, pois sua presença define a “positividade” do Rh, e sua ausência define a “negatividade” do Rh. As implicações clínicas deste fato são as seguintes: quem não possui o antígeno D (Rh negativo) desenvolve uma **PODEROSA ALOIMUNIZAÇÃO** se vier a receber sangue Rh positivo ou tiver uma gestação com feto Rh positivo (surto de IgG anti-D no sangue). Nessa primeira exposição nenhuma reação adversa é notada, porém, exposições subsequentes resultarão em *reação hemolítica transfusional* ou *doença hemolítica perinatal* (a IgG é capaz de cruzar a placenta), respectivamente.

O fato é que são descritos mais de 100 grupos sanguíneos além dos grupos ABO e Rh, com mais de 500 antígenos conhecidos... Sua importância clínica, em geral, é relativamente inferior a dos grupos ABO e Rh, já que são

menos imunogênicos e raramente se associam à ocorrência de hemólise grave ou outras complicações transfusionais. Não obs-

tante, devemos conhecer os principais representantes e suas possíveis implicações clínicas (**Tabela 1**).

<b>Tab. 1</b> Outros Grupos Sanguíneos e Possíveis Complicações	
<i>Lewis</i>	Raramente é causa de RHT.
<i>Kell</i>	RHT, DHP.
<i>Duffy</i>	RHT, DHP.
<i>Kidd</i>	RHT, DHP (branda).
<i>MNSsU</i>	Raramente é causa de RHT ou DHP.
<i>I/i</i>	Principal alvo dos autoanticorpos produzidos na anemia hemolítica autoimune.
<i>P</i>	Pode ser alvo de autoanticorpos induzidos por infecções virais e sífilis, gerando hemoglobinúria paroxística “fria”. O anti-P (chamado de anticorpo de Donath-Landsteiner) se liga às hemácias em temperaturas reduzidas (ex.: quando o sangue transita pelas extremidades do corpo), fixando o complemento. Quando o sangue é levemente reaquecido (ex.: retorno à região central do corpo) o complemento é ativado provocando hemólise.

Obs.: A aloimunização “natural” geralmente não ocorre com esses grupos! Faz-se necessário transfusão prévia ou gestação de feto com grupo sanguíneo diferente da mãe para gerar aloimunização... Logo, as complicações citadas são mais frequentes em pacientes politransfundidos e múltiparas. LEGENDA: RHT = Reação Hemolítica Transfusional; DHP = Doença Hemolítica Perinatal.

## T ESTAGEM PRÉ-TRANSFUSÃO

Toda vez que solicitamos uma hemotransfusão, o banco de sangue realiza uma série de procedimentos visando à seleção da bolsa de sangue mais apropriada para o paciente. Os três testes feitos de rotina são: (1) *tipagem sanguínea*; (2) *screening de aloanticorpos*; e (3) *prova cruzada*.

A TIPAGEM é feita em duas etapas. Na primeira (*Forward Type*), amostras de sangue do paciente são misturadas a diversos “anti-soros” (isto é, soros contendo anti-A, anti-B ou anti-D), de modo a identificar o ABO e o Rh (a ocorrência de aglutinação da amostra revela a existência do antígeno em questão). Na segunda etapa (*Reverse Type*), o soro do paciente é misturado com hemácias de diferentes tipos ABO, permitindo a identificação das isoaglutininas presentes em seu sangue... As duas etapas são essenciais para dar consistência à tipagem ABO, na medida em que, evidentemente, elas têm que ser concordantes.

Por exemplo: um sangue “O negativo” não aglutinará em nenhum momento durante a primeira etapa (ausência dos antígenos A, B e D), porém, ocorrerá aglutinação em todos os testes da segunda etapa (presença das isoaglutininas anti-A e anti-B no soro do paciente). Não se pesquisa de rotina o anti-D na segunda etapa, pois, como vimos, em geral não ocorre aloimunização “natural” contra o antígeno D...

O *SCREENING* visa identificar a presença de aloanticorpos contra outros grupos sanguíneos. Utilizam-se múltiplas amostras de hemácias “tipo O” que sabidamente contêm antígenos específicos de certos grupos. Assim, pode-se determinar se o receptor possui aloanticorpos contra esses antígenos ou não!

Na REAÇÃO CRUZADA, uma bolsa de sangue aprovada nas duas etapas anteriores tem uma alíquota retirada e submetida à mistura direta com o sangue do paciente. *Se não ocorrer aglutinação*, isso confirma a compatibilidade ABO e Rh, além de afastar a presença de aloanticorpos clinicamente significativos contra outros grupos sanguíneos, ou seja, assume-se, finalmente, que a transfusão é segura.

Numa situação de emergência um paciente Rh negativo PODE receber sangue Rh positivo! Lembre-se que não ocorre aloimunização “natural” contra o antígeno D do grupo Rh, logo, não há reação hemolítica nesta primeira transfusão incompatível... Todavia, é certo que o receptor será aloimunizado contra o Rh (formação do IgG anti-D), não devendo receber sangue Rh positivo novamente! Se o receptor for uma mulher em idade fértil, é mandatório administrar **imunoglobulina anti-D (RhoGam)** junto à transfusão, com o intuito de evitar a aloimunização anti-D e o risco de doença hemolítica perinatal no futuro. A imunoglobulina anti-D “neutraliza” o antígeno D na superfície das hemácias doadas, evitando sua exposição ao sistema imune da paciente (à custa de uma redução na eficácia da transfusão, pois algumas hemácias acabam sendo hemolisadas por ação da imunoglobulina).

## OS HEMOCOMPONENTES

Quando uma doação é coletada (cerca de 450-500 ml), na maioria das vezes o “sangue total” é logo fracionado em **hemocomponentes**, a fim de beneficiar um maior número de receptores.

O primeiro passo consiste na *centrifugação lenta* da amostra, separando uma unidade de **Concentrado de Hemácias (CHA ou CHAD = Concentrado de Hemácias de Adulto)** do

“plasma rico em plaquetas”. Este último é submetido à centrifugação rápida, gerando uma unidade de **concentrado de plaquetas** e uma unidade de plasma fresco, que então é congelado em até 8h a fim de se evitar a degradação dos fatores de coagulação. Obtém-se assim o famoso **Plasma Fresco Congelado (PFC)**. O PFC pode ser reaquecido lentamente, o que faz suas principais proteínas se precipitarem. Com uma nova centrifugação, aquelas proteínas são separadas e obtém-se o **crioprecipitado** (rico em fibrinogênio, fator VIII e fator de von Willebrand), que pode ser novamente congelado.

Na transfusão de plaquetas com o concentrado “convencional” várias unidades precisam ser ministradas para produzir um efeito clínico significativo (ver posologia adiante). Tais unidades, evidentemente, são oriundas de múltiplos doadores distintos (aleatoriamente selecionados)... Por este motivo, chamamos esses concentrados de “plaquetas randômicas”.

Em certas ocasiões apenas as plaquetas são coletadas na doação. Isso é feito por meio de *aférese*: um aparelho especial separa as plaquetas dos demais componentes do sangue, os quais são devolvidos à circulação do paciente (**FIGURA 3**). Com este procedimento obtém-se o **Concentrado de Plaquetas de Doador Único (CPDU)**, mais conhecido como “plaquetas por aférese”. Um CPDU equivale a seis concentrados de plaquetas randômicas... Sua grande serventia é para os pacientes politransfundidos que apresentam aloimunização contra o HLA (principal causa de refratariedade à transfusão de plaquetas): somente uma transfusão de plaquetas HLA-compatível consegue aumentar a plaquetometria desses doentes, e é mais fácil selecionar uma única bolsa de CPDU HLA-compatível do que múltiplas bolsas de

“plaquetas randômicas” HLA-compatíveis! Estude as **Tabelas 2 e 3**.

**E o “Sangue Total”?** Como a disponibilidade de hemocomponentes é limitada, de um modo geral os bancos de sangue não estocam sangue total, sendo este, logo após a coleta, fracionado em múltiplos hemocomponentes... Contudo, o sangue total seria o produto ideal para transfundir as vítimas de hemorragia grave ( $\geq 25\%$  da volemia), uma vez que restaura ao mesmo tempo a capacidade de carrear oxigênio e a volemia. Nos dias de hoje, o sangue total tem sido utilizado quase que exclusivamente pelas forças militares.



**Fig. 3:** Máquina de aférese para coleta de plaquetas. O sangue removido é centrifugado pelo aparelho de modo a separar as plaquetas, sendo posteriormente reinfundido no paciente.

**Tab. 2**

Hemocomponente	Volume	Conteúdo	Efeito
CHA	180-200 ml	Hemácias, alguns leucócitos e cerca de 20% de plasma	1 CHA aumenta a Hb em 1 g/dl ( $\uparrow$ Ht em 3%)
Plaquetas Randômicas	50-70 ml	$5,5 \times 10^{10}$ plaquetas	$\uparrow$ Plaquetometria em 5.000-10.000/mcl, após 24h, com uma dose adequada ao peso do paciente
Plaquetas por Aférese	200-400 ml	$\geq 3 \times 10^{11}$ plaquetas	
PFC	200-250 ml	Todas as proteínas plasmáticas (incluindo albumina, todos os fatores da coagulação, proteínas C e S, antitrombina)	Aumento de 2% na atividade de todos os fatores da coagulação com dose adequada ao peso do paciente
Crioprecipitado	10-15 ml	Fibrinogênio, fator VIII e fvW, fator XIII e fibronectina	Fornecimento específico das proteínas citadas, com baixo volume infundido

CHA = Concentrado de Hemácias de Adulto; PFC = Plasma Fresco Congelado.

Tab. 3

Conservação e Prazos de Validade dos Hemocomponentes	
CHA	Resfriado a 4°C (temperatura da geladeira), tem validade de <i>35 dias</i> (se o CPDA-1 for utilizado como conservante) ou <i>42 dias</i> (conservante AS-1).
Concentrado de Plaquetas*	Mantido em temperatura ambiente (20-22°C), em agitação contínua, possui validade de <i>cinco dias</i> .
PFC Crioprecipitado	Congelados a -18°C para preservar os fatores de coagulação, têm validade de <i>um ano</i> . Devido a este prazo estendido, são os hemocomponentes que menos faltam nos bancos de sangue...

\*Randômicas ou CPDU.

### - PROCESSAMENTO DOS HEMOCOMPONENTES

Os hemocomponentes podem ser modificados com o intuito de aumentar a segurança da transfusão! Em certas circunstâncias clínicas, esse tipo de processamento é obrigatório, logo, preste muita atenção aos conceitos expostos a seguir.

#### • CONCENTRADO DE HEMÁCIAS (CHA)

O CHA pode ser *leucodepletado*, *lavado* e/ou *irradiado*.

A LEUCODEPLEÇÃO tem sido feita de rotina na maioria dos centros, e consiste na passagem do CHA por um “filtro de leucócitos”. Este filtro reduz o número de células brancas (< 5 x 10<sup>6</sup> leucócitos por bolsa), sem, contudo, eliminá-las por completo... O ideal é que a leucodepleção seja feita no momento da coleta e não à beira do leito, durante a transfusão propriamente dita: o motivo é que no CHA previamente leucodepletado acumulam-se menos citocinas pró-inflamatórias, já que estas são liberadas, com o passar do tempo, pelos leucócitos presentes na bolsa! As citocinas pró-inflamatórias podem justificar **reações febris não hemolíticas**, além de acarretarem **efeito imunomodulador** que aumenta o risco de infecções em pacientes politransfundidos (ver adiante)... O CHA leucodepletado diminui também a chance de **transmissão do CMV** (vírus que permanece em estado latente dentro dos leucócitos) e de **aloimunização contra o HLA** (Antígeno Leucocitário Humano). Por conseguinte, imunossuprimidos crônicos (ex.: receptores de transplantes) com sorologia anti-CMV negativa, obrigatoriamente devem receber CHA's leucodepletados ou então obtidos de indivíduos igualmente anti-CMV negativo. O mesmo é válido para pacientes cuja doença de base se associa a uma elevada demanda transfusional: o CHA leucodepletado evita a aloimunização contra o HLA.

A LAVAGEM do CHA é feita para remover o plasma (cerca de 20% do volume da bolsa) em pacientes com história de **reação transfusional alérgica** (ex.: urticária). O plasma é o grande responsável por esse tipo de reação, principalmente quando o receptor possui *deficiência congênita de IgA* (1 a cada 700 nascidos-vivos). Neste caso, uma transfusão prévia sensibiliza o receptor, levando-o a produzir anticorpos anti-IgA que justificarão o surgimento da reação alérgica após nova transfusão.

### SAIBA MAIS...

#### Testagens Obrigatórias no Sangue Doador

O Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos, cuja última versão foi instituída pela portaria nº 2.172 de 12/11/2013, do Ministério da Saúde, estabelece que, em nosso meio, exames específicos para rastreamento das seguintes doenças devem ser rotineiramente realizados em todo sangue doado:

- Sífilis
- Doença de Chagas
- Hepatites B e C
- HIV
- HTLV I e II

A pesquisa de **Citomegalovírus (CMV)** será obrigatória somente quando o hemocomponente for destinado a pacientes que se enquadrem em uma das categorias a seguir:

- Receptores de transplantes (órgãos sólidos ou células hematopoiéticas) com IgG anti-CMV negativo
- Recém-nascidos de mães IgG anti-CMV negativo ou sorologia desconhecida com peso ao nascimento < 1.200 g
- Transfusão intrauterina

A pesquisa de **malária** também deverá ser feita, porém, somente em regiões endêmicas.

Pacientes com história de anafilaxia induzida por hemotransfusão que necessitem de plasma só poderão receber PFC obtido de indivíduos igualmente deficientes em IgA.

A IRRADIAÇÃO do CHA serve para “inativar” os leucócitos remanescentes na bolsa após a leucodepleção. A radiação ionizante (2.500 cGy) promove quebras na cadeia de DNA e, consequentemente, induz a morte das células nucleadas (lembre-se: hemácias e plaquetas não têm núcleo, logo, não são afetadas pela irradiação da bolsa). Este cuidado deve ser tomado quando o CHA for transfundido num paciente profundamente imunodeprimido, ou quando doador e receptor forem parentes de primeiro grau. Nestas situações é grande a chance de **doença enxerto versus hospedeiro transfusional** (os leucócitos do doador não são eliminados pelo sistema imune do receptor, passando a atacar os órgãos e tecidos deste último), o que pode ser evitado com a irradiação da bolsa.

## REAÇÕES ADVERSAS À HEMOTRANSFUSÃO

A despeito de todas as precauções tomadas, as reações adversas à hemotransfusão ainda assim acontecem. Felizmente, na maioria das vezes, tratam-se de complicações brandas e sem ameaça à vida... Seja como for, sempre que suspeitarmos de qualquer complicação a transfusão deve ser imediatamente interrompida, notificando-se o banco de sangue para que tenha início um processo investigativo.

As reações adversas à hemotransfusão podem ser IMUNES ou NÃO IMUNES. As primeiras geralmente são mediadas por anticorpos pré-formados no soro do receptor ou do doador e, mais raramente, por leucócitos do doador presentes no hemocomponente transfundido. Já as últimas costumam ser mediadas por fatores químicos ou físicos relacionados ao hemocomponente ou seus aditivos (ex.: conservantes, anticoagulantes). Nos dias de hoje, o risco de transmissão de doenças infectocontagiosas por meio da hemotransfusão é baixo, porém, não foi de todo eliminado.

### 1 - Reações Imunes

**Reação Febril Não Hemolítica** – É a reação imune mais comum (1-4 casos a cada 100 transfusões). Seu mecanismo é a presença de anticorpos anti-HLA no soro do receptor que “atacam” os leucócitos do doador, levando à liberação de citocinas *pirogênicas*. Logo, esta reação pode ser prevenida com a leucodepleção dos hemocomponentes... Trata-se de um diagnóstico de exclusão, estabelecido quando outras causas de febre são afastadas num paciente que apresenta calafrios e aumento da temperatura corporal  $\geq 1^\circ\text{C}$  durante a transfusão. A conduta consiste apenas na interrupção da transfusão e administração de antitérmicos, sendo o prognóstico excelente. Os politransfundidos e as múltiparas possuem chance aumentada de aloimunização contra o HLA, logo, são os pacientes com maior risco de RFNH.

**Injúria Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão (TRALI)** – Nos dias de hoje, esta é a principal causa de morte relacionada à hemotransfusão. Seu mecanismo é a presença de anticorpos anti-HLA no soro do doador que “atacam” os leucócitos do receptor, promovendo sua agregação e degranulação no interior do leito vascular pulmonar, o que aumenta a permeabilidade dos capilares alveolares causando *edema agudo de pulmão não cardiogênico* (isto é, edema agudo de pulmão não relacionado a um aumento nas pressões de enchimento do coração esquerdo). O quadro se inicia durante ou até 6h após o término da transfusão, evoluindo com dispneia progressiva, hipoxemia (relação P/F < 300) e infiltrados bilaterais no RX de tórax. Os doadores geralmente são mulheres múltiparas, que possuem chance aumentada de aloimunização contra o HLA (o sangue de homens e nulíparas acarreta risco reduzido de TRALI). Também se identificam fatores de

risco relacionados ao próprio paciente (**Tabela 4**)... O tratamento consiste em medidas de suporte conforme a necessidade (ex.: VNI, intubação + ventilação mecânica), com a maioria dos sobreviventes se recuperando sem sequelas pulmonares, após 72-96h. O diagnóstico é confirmado pela documentação de *anticorpos anti-HLA no sangue doado*, sendo responsabilidade dos bancos de sangue a notificação do evento à rede nacional de hemovigilância.

Tab. 4

Fatores de Risco para TRALI
• Sangue doado por mulher MULTÍPARA (Principal)
• Tabagismo
• Etilismo
• Transplante hepático
• Transfusão em paciente com choque circulatório
• Paciente em ventilação mecânica com pressão de suporte > 30 cmH <sub>2</sub> O
• Balanço hídrico positivo

### Reação Hemolítica Transfusional AGUDA

– É causada pela presença de aloanticorpos pré-formados no soro do receptor que “atacam” as hemácias transfundidas, promovendo hemólise intravascular. A forma mais comum é a incompatibilidade ABO, mas outros grupos sanguíneos, como Rh, *Kell* e *Duffy*, eventualmente podem ser responsabilizados. Na maioria das vezes a causa é um ERRO OPERACIONAL, devido à etiquetagem incorreta do hemocomponente ou transfusão do paciente errado. O quadro clínico é marcado pela ocorrência (minutos após o início da transfusão) de desconforto na região do acesso venoso, febre com calafrios, taquipneia, taquicardia, hipotensão arterial, dor no peito, nos flancos e urina “escura”. Laboratorialmente, observam-se marcadores de *hemólise* (aumento de LDH e bilirrubina indireta, queda da haptoglobina, hemoglobinemia, hemoglobinúria), além de *coagulação intravascular disseminada* (alargamento do TAP e PTTa, queda das plaquetas e do fibrinogênio, aumento de PDF's como o D-dímero). A CIVD é induzida pela liberação de fator tecidual a partir das hemácias lisadas... Em casos mais graves, sobrevém *Injúria Renal Aguda* (IRA), pela deposição de imunocomplexos e/ou Necrose Tubular Aguda (NTA) secundária à hemoglobinúria.

Além de interromper a hemotransfusão, é preciso hiper-hidratar o paciente, “forçando” sua diurese. Nesse sentido, com o paciente volemicamente repostado, podemos administrar furosemida ou manitol. O objetivo é “lavar” a hemoglobina dos túbulos renais, evitando a NTA...

A confirmação diagnóstica é feita pela demonstração do surgimento de hemólise (comparando as amostras de sangue do paciente antes e depois da transfusão), e comprovando que se

trata de mecanismo imunomediado (através do *Teste de Coombs Direto* – **FIGURA 4**). A tipagem sanguínea e a prova cruzada devem ser

repetidas, sendo ainda mandatória uma revisão do prontuário e da prescrição em busca da origem do erro operacional...

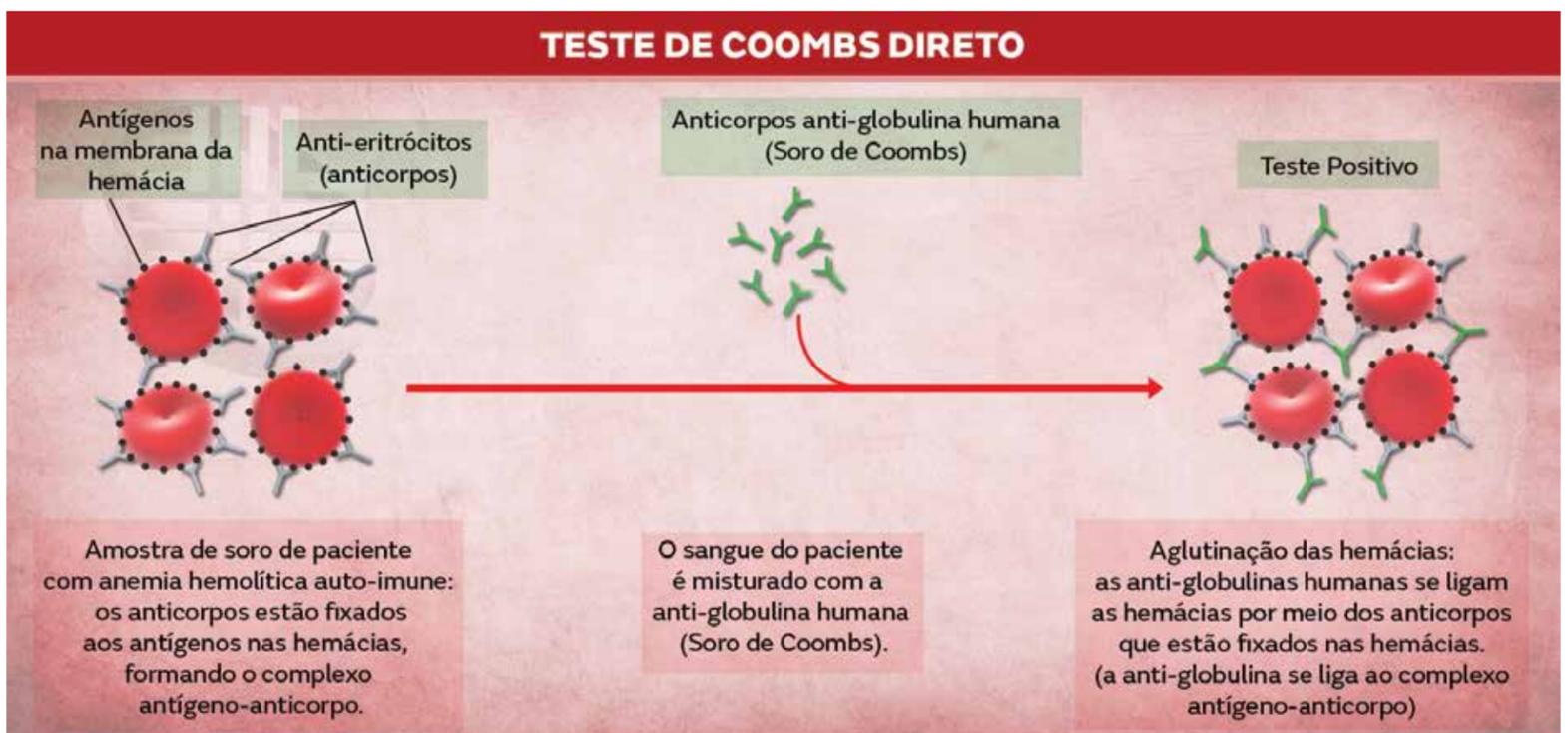


Fig. 4: Teste de Coombs direto.

### Reação Hemolítica Transfusional TARDIA

– Também é causada por aloanticorpos no soro de um receptor previamente aloimunizado, porém, ao contrário da RHT aguda, aqui os aloanticorpos inicialmente estão presentes em *baixos títulos*, sequer sendo detectados nas testagens pré-transfusionais de rotina... Logo, esse tipo de reação hemolítica nem sempre pode ser prevenido!

Cerca de 1-2 semanas após a transfusão, por um mecanismo de “memória imunológica”, a síntese desses aloanticorpos aumenta, levando as hemácias transfundidas a serem hemolisadas de uma forma *gradual e progressiva*... O quadro clínico é muito mais brando que o da reação hemolítica transfusional aguda, raramente ameaçando a vida do paciente. A principal manifestação é a queda dos níveis hematimétricos, que podem retornar aos valores pré-transfusionais (sendo necessária uma nova hemotransfusão). Fora isso, nenhuma outra intervenção terapêutica é necessária. Laboratorialmente, aparecem sinais de hemólise com o Teste de Coombs Direto tornando-se positivo. O *screening* de aloanticorpos, anteriormente negativo, também pode ficar positivo, assim como a prova cruzada. Esse tipo de reação está muito associada à aloimunização contra outros grupos sanguíneos que não o ABO.

**Reação Alérgica/Anafilática** – É mediada por proteínas plasmáticas do doador contra as quais o receptor foi previamente sensibilizado. Nas formas brandas, onde apenas *reações cutâneas urticariformes* são notadas, deve-se interromper a hemotransfusão e administrar anti-histamínicos (ex.: difenidramina 50 mg), podendo retomar a hemotransfusão assim que os sinais e sintomas se resolverem por completo. Pacientes com história de reação urticariforme à hemotransfusão devem ser pré-medicados com anti-histamínicos, recebendo, como vimos, concentrados de hemácias “lavadas”... Nas formas graves, por outro lado, o quadro de *anafilaxia* (urticária, edema de glote, broncoespasmo, hipotensão arterial) já se inicia após a

infusão dos primeiro mililitros de sangue, devendo ser abordado com a suspensão imediata da hemotransfusão e administração subcutânea de adrenalina (0,5-1 ml da solução 1:1.000), além de anti-histamínicos e glicocorticoide IV. A chance de reação anafilática é maior em portadores de deficiência congênita de IgA, os quais só poderão receber hemácias lavadas e PFC oriundo de pacientes igualmente deficientes em IgA.

### Doença Enxerto versus Hospedeiro Transfusional

– É mediada por linfócitos T do doador, e cursa com um quadro clínico essencialmente idêntico ao da doença enxerto *versus* hospedeiro que acomete os receptores de transplante de células hematopoiéticas (febre, *rash* cutâneo, diarreia e alterações na função hepática). Uma peculiaridade interessante é que no caso da doença “transfusional” a chance de *aplasia de medula* e consequente *pancitopenia* é bem maior que na doença “pós-transplante”... Os linfócitos T do doador podem não ser eliminados pelo sistema imune do receptor por dois motivos: (1) o receptor encontra-se profundamente imunodeprimido; (2) doador e receptor são parentes, apresentando compatibilidade *parcial* em relação ao HLA. Em ambos os casos, a sobrevivência desses linfócitos T permite aos mesmos elaborar uma resposta imune especificamente voltada contra o HLA do receptor, o que vai causar lesão de múltiplos órgãos e tecidos ao mesmo tempo! A doença enxerto *versus* hospedeiro transfusional acarreta péssimo prognóstico, sendo geralmente resistente ao tratamento imunossupressor e citotóxico. Os sinais e sintomas se iniciam 8-10 dias após a transfusão, com o óbito acontecendo após 3-4 semanas. Em pacientes de alto risco a prevenção é feita através irradiação das bolsas de hemocomponentes “celulares”.

**Púrpura Pós-Transfusional** – Caracteriza-se pelo surgimento de trombocitopenia progressiva 7-10 dias após uma transfusão de plaquetas, incidindo tipicamente em mulheres. Seu mecanismo é a formação, pelo sistema imune

do receptor, de anticorpos direcionados contra antígenos das plaquetas exógenas (geralmente o anti-HPA-1a). Esses anticorpos acabam exercendo *reatividade cruzada* contra antígenos semelhantes encontrados nas plaquetas nativas do receptor, gerando um tipo de “PTI induzida por transfusão”... Tal como acontece na PTI, novas transfusões de plaqueta agravam ainda mais o processo, e por isso devem ser evitadas! O tratamento consiste em imunoglobulina humana intravenosa (bloqueio à destruição das plaquetas opsonizadas no baço), podendo-se associar plasmáfereze nos casos mais graves (remoção dos autoanticorpos antiplaqueta).

## 2 - Reações Não Imunes

**Sobrecarga Circulatória Associada à Transfusão (TACO)** – É o principal diagnóstico diferencial da TRALI, sendo que aqui existe aumento nas pressões de enchimento do coração esquerdo (isto é, trata-se de um *edema agudo de pulmão “cardiogênico”*). Os hemocomponentes são excelentes expansores volêmicos, logo, em indivíduos com função cardíaca limítrofe uma infusão rápida demais (ou em grande quantidade) pode levar à congestão circulatória... O quadro clínico é marcado por dispneia, hipoxemia e infiltrados bilaterais no RX de tórax, além de *hipertensão arterial* (predominantemente *sistólica*). A prevenção é feita através de uma administração IV lenta, e o tratamento envolve suspensão temporária da transfusão associada à diureticoterapia, além é claro, das medidas de suporte cabíveis (ex.: VNI, suplementação de O<sub>2</sub>).

**Hipotermia** – As bolsas de hemácias são armazenadas sob refrigeração a 4°C, e alguns hemocomponentes (ex.: plasma) são mantidos a -18°C. Logo, uma infusão IV “às pressas”, principalmente quando em grande quantidade, como numa *hemotransfusão maciça* (troca da volemia por concentrados de hemácias, geralmente > 8-10 bolsas em 24h), pode reduzir a temperatura central do corpo de forma súbita, afetando, por exemplo, o funcionamento do nódulo sinoatrial (risco de arritmias cardíacas). A eficácia do sistema hemostático também pode ser comprometida pela queda de temperatura, desencadeando um quadro de diátese hemorrágica (as plaquetas “geladas” não funcionam direito)... O uso de sistemas de aquecimento acoplados ao equipo de transfusão previne esta complicação.

**Distúrbios Eletrolíticos e Acidobásicos** – Com o passar do tempo, é natural que o K<sup>+</sup> extravase das células armazenadas nas bolsas de sangue. Assim, a hemotransfusão de bolsas “mais velhas” (principalmente quando *maciça*) pode acarretar **hipercalemia**, em particular nos *neonatos* e portadores de *doença renal crônica avançada*. Tais indivíduos só devem receber hemácias “frescas” ou “lavadas” (o processo de lavagem, ao remover o plasma, elimina o excesso de potássio no interior da bolsa). O *citrato* é comumente empregado como anticoagulante na conservação do CHA,

pois o citrato é um quelante de cálcio, e o cálcio é um cofator imprescindível para a cascata da coagulação... Na vigência de uma transfusão maciça existe risco de **hipocalcemia aguda** (parestesia perioral e de extremidades, tetania, crise convulsiva). No corpo, o citrato é convertido em bicarbonato, o que pode ocasionar **alcalose metabólica**.

**Trombocitopenia e Coagulopatia “Dilucionais”** – Além de hipotermia (que como vimos prejudica a hemostasia primária), numa *hemotransfusão maciça* pode surgir trombocitopenia, já que as bolsas de CHA não contêm plaquetas (e um grande volume de CHA acaba “diluindo” as plaquetas circulantes no intravascular do paciente). Não se indica a transfusão profilática de plaquetas nesta situação, mas se houver sangramento associado a uma plaquetometria < 50.000 cél/mm<sup>3</sup> a transfusão terapêutica estará indicada. O mesmo raciocínio é válido em relação aos fatores de coagulação... Como o CHA tem apenas 20% de plasma, uma hemotransfusão maciça pode “diluir” os fatores circulantes, reduzindo a capacidade de formar coágulos (hemostasia secundária).

### EM RESUMO...

Numa “hemotransfusão maciça” (troca da volemia por concentrados de hemácias, geralmente > 8-10 bolsas/24h) o paciente pode apresentar:

- TACO
- Hipotermia
- Diátese Hemorrágica (hipotermia + trombocitopenia e coagulopatia “dilucionais”)
- Hipercalemia e Hipocalcemia
- Alcalose Metabólica

**Hemocromatose Secundária** – Uma unidade de CHA contém entre 200-250 mg de ferro. Portadores de doenças anêmicas crônicas podem acabar sendo “hipertransfundidos” (> 100 CHA ao longo do tempo, adquirindo > 20 g de ferro corporal total), o que invariavelmente acarreta um quadro de sobrecarga tecidual de ferro (disfunção hepática, cardíaca, endócrina)... A conduta ideal consiste na prevenção, transfundindo esses pacientes somente quando necessário, e utilizando estratégias antianêmicas alternativas (ex.: eritropoetina recombinante). Quando o quadro já está instalado deve-se lançar mão dos quelantes de ferro (substâncias que aumentam a eliminação de ferro na urina), como a *deferroxamina* (parenteral) ou o moderno *deferassirox* (oral). O resultado, no entanto, costuma ser insatisfatório quando já existem lesões crônicas dos órgãos-alvo...

**Episódios Hipotensivos** – Quando o receptor é usuário de inibidores da ECA (ex.: captopril) existe risco de hipotensão arterial induzida pela hemotransfusão! A explicação é que, assim como no caso do K<sup>+</sup>, com um tempo de armazenamento prolongado ocorre acúmulo de *bradicinina* no interior da bolsa. A ECA, além de converter a angiotensina I em angio-

ensina II, funciona também como uma cini-nase (enzima que degrada a bradicinina). Logo, ao receberem uma hemotransfusão esses doentes podem ter seus níveis de bradicinina (uma citocina vasodilatadora) subitamente aumentados, o que reduz a resistência vascular periférica e a pressão arterial. A conduta é conservadora.

**Imunomodulação** – Hoje já está claro que a hemotransfusão é um procedimento que diminui a imunidade! Pacientes politransfundidos têm risco aumentado de infecções (em particular os portadores de câncer), e no caso dos receptores de transplante de órgãos sólidos (ex.: TX renal) já foi demonstrado que a chance de rejeição ao enxerto diminui... O mecanismo seria a liberação de citocinas imunomodulatórias pelos leucócitos presentes no hemoderivado. A leucodepleção teoricamente diminui esse risco.

**Sepse Bacteriana** – Poucas bactérias conseguem se proliferar a baixas temperaturas, logo, a chance de contaminação das bolsas de hemácias (CHA) e plasma (PFC) é tipicamente muito baixa. Contudo, germes Gram-negativos como *Yersinia* (principal), *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* e *Escherichia* são capazes de sobreviver e se proliferar entre 1-6°C, respondendo pela maioria dos raros casos de contaminação desses hemoderivados. Já os concentrados de plaquetas – que são mantidos a temperatura ambiente – têm chance relativamente mais alta de serem contaminados por bactérias, incluindo germes Gram-positivos da pele, como o *Staphylococcus*. Estima-se que 1 a cada 1.000-2.000 concentrados de plaquetas sejam contaminados por bactérias, e por isso os bancos de sangue possuem atualmente sistemas de alta sensibilidade para a detecção de concentrados contaminados, que são logo descartados... O quadro clínico é de sepse grave/choque séptico FULMINANTE, podendo começar no início da transfusão ou mesmo horas após. O caráter “fulminante” na instalação de múltiplos sinais e sintomas de extrema gravidade diferencia esta entidade da causa mais comum de febre nas hemotransfusões: a reação febril não hemolítica... O tratamento consiste na interrupção imediata da transfusão, aliado a medidas de suporte conforme a necessidade e antibioticoterapia empírica de amplo espectro. O diagnóstico é confirmado pela concordância nos resultados da cultura do remanescente da bolsa e da hemocultura do paciente.

### SAIBA MAIS...

A lista de patógenos potencialmente hemotransmissíveis não para de crescer... Aqui no Brasil, por exemplo, sabe-se que os vírus da dengue e da chikungunya podem ser adquiridos por esta via, caso o doador encontre-se em plena fase *virêmica*. O vírus zika provavelmente também se enquadra neste grupo, ainda que até o momento sua transmissão pelo sangue não tenha sido documentada.

## ALTERNATIVAS À HEMOTRANSFUSÃO

O sangue oriundo do próprio paciente (*transfusão autóloga*) pode ser empregado em situações bastante restritas (ex.: coleta e reinfusão do sangue extravasado no sítio cirúrgico ou obtido numa drenagem pós-operatória estéril). Contudo, mesmo nestes casos, a hemotransfusão não é um procedimento isento de riscos, haja vista que os mesmos erros logísticos e técnicos por parte do serviço de hemoterapia podem incidir sobre esses pacientes. Diversos produtos que visam substituir o sangue já foram desenvolvidos e estudados, mas nenhum demonstrou eficácia e segurança suficientes para sequer merecer menção em nosso texto. Sempre que possível, na ausência de contraindicações, devemos tentar o tratamento conservador de potenciais candidatos à hemotransfusão, utilizando fatores estimuladores da hematopoiese (ex.: eritropoietina recombinante, GM-CSF, análogos da trombopoietina).

## INDICAÇÕES

### 1 - Concentrado de Hemácias de Adulto (CHA)

A reposição de hemácias está indicada em três situações básicas: (1) hemorragia aguda; (2) pré e peroperatório; (3) anemias. Antigamente, utilizava-se a “regra 10/30”: todo paciente com Hb < 10 g/dl ou Ht < 30% era transfundido, independentemente de outros fatores... Hoje sabemos que tal prática é absurda, e que *a hemoglobina e o hematócrito nunca podem ser os únicos parâmetros a definir a necessidade de hemotransfusão!* É preciso analisar o risco-benefício da transfusão em cada caso individual... Não obstante, de um modo geral indica-se reposição de CHA nas seguintes situações:

**HEMORRAGIA AGUDA.** Uma perda volêmica superior a **30%** (> **1.500 ml** em um adulto de 70 kg) sempre requer transfusão de CHA, em conjunto com a reposição de cristaloides. Na vigência de instabilidade hemodinâmica, anemia preexistente, hemorragia ininterrupta ou doença cardiorrespiratória/cerebrovascular crônica, a transfusão já está indicada com perdas volêmicas superiores a **15%** (> **750 ml** em adultos de 70 kg). Devemos ressaltar que o hematócrito pode ser normal nas primeiras 48-72h do sangramento, não representando, portanto, um bom parâmetro para indicar transfusão... O volume de sangue perdido é mais bem estimado pela inspeção do sangramento (se possível) e pelos sinais vitais do paciente (FC >100 bpm, queda > 30 mmHg na PA sistólica, oligúria e alteração do sensorio indicam perdas volêmicas bastantes expressivas).

**PRÉ-OPERATÓRIO.** Recomenda-se transfundir se **Hb < 8 g/dl** ou **Ht < 24%** nas seguintes situações:

- Perda sanguínea prevista  $\geq 250$  ml/h ou  $\geq 1$  L
- Distúrbio da hemostasia

Recomenda-se transfundir se **Hb < 10 g/dl** ou **Ht < 30%** na seguinte condição:

- Perda sanguínea prevista  $\geq 250$  ml/h ou  $\geq 1$ L em pacientes com comorbidades (doença cardiorrespiratória ou cerebrovascular).

Em todos os outros casos, recomenda-se transfundir apenas se **Hb < 7 g/dl** ou **Ht < 21%**.

**ANEMIA.** Recomenda-se transfundir os casos de “anemia descompensada”, isto é, quando o paciente desenvolve as seguintes manifestações POR CAUSA da anemia:

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Angina
- Alteração do sensorio

De um modo geral, isso será necessário com **Hb < 7 g/dl** ou **Ht < 21%** num paciente previamente hígido, e com **Hb < 9 g/dl** ou **Ht < 27%**, para os portadores de comorbidades crônicas (cardiorrespiratórias e/ou cerebrovasculares).

Para calcular a “dose” de CHA considere a seguinte regra: *cada bolsa de CHA eleva a hemoglobina em 1 g/dl (o hematócrito aumenta, proporcionalmente, em 3%).* Assim, se o paciente tem Hb = 5 g/dl, e o nosso objetivo é elevar a concentração de hemoglobina para 7 g/dl, devemos prescrever 2 CHA!

## 2 - Concentrado de Plaquetas

Suas principais indicações são citadas na **Tabela 5**. A dose é de uma unidade de plaquetas randômicas para cada 10 kg de peso, sendo a média no adulto em torno de seis unidades. Isso equivale a uma unidade extraída por aférese (CPDU), que portanto serve como opção. Deve-se colher o sangue para contagem plaquetária uma hora após a infusão dos concentrados, a fim de avaliar a resposta. Num adulto de constituição média (2 m<sup>2</sup> de superfície corporal), espera-se que a transfusão de seis concentrados ou um

CPDU produza um incremento na contagem plaquetária de cerca de 30.000 pontos na primeira hora após a transfusão. Em 24h, o incremento deve ser de 5.000 a 10.000 pontos.

Considera-se que o paciente é refratário à transfusão de plaquetas quando o incremento após uma hora for inferior a 10.000/mm<sup>3</sup>, obedecida a dose de seis unidades de plaquetas randômicas ou uma unidade extraída por aférese, ou se o incremento for **inferior a 2.000 pontos por cada unidade de plaquetas randômicas transfundida**.

Em casos de trombocitopenia decorrente de destruição periférica acelerada ou sequestro esplênico (ex.: PTI), a transfusão pode aumentar muito pouco ou simplesmente não elevar a plaquetometria do paciente. Por outro lado, a administração de concentrado de plaquetas corrige, com mais facilidade e de maneira mais efetiva, a trombocitopenia decorrente de produção diminuída, como numa anemia aplásica ou leucemia.

Só para lembrar: a transfusão plaquetária é formalmente **CONTRAINDICADA** na **PTT** (*Púrpura Trombocitopênica trombótica*) e na **HIT** (*Trombocitopenia Induzida por Heparina*), por aumentar a formação de trombos e agravar as consequências clínicas de ambas as doenças!!!



Uma resposta inadequada à transfusão ocorre nas seguintes situações:

- **Armazenamento incorreto.**
- **Esplenomegalia.**
- **PTI.**
- **Febre no momento da transfusão.**
- **Aloimunização contra o HLA (pacientes politransfundidos).**

## 3 - Plasma Fresco Congelado (PFC)

O PFC contém **TODOS** os fatores da coagulação, além das outras proteínas circulantes,

Tab. 5

### INDICAÇÕES DE TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE PLAQUETAS

**Transfusão TERAPÊUTICA – presença de sangramento ativo + pelo menos um dos abaixo:**

- Plaquetometria < 50.000/mm<sup>3</sup>.
- Disfunção plaquetária provável (tempo de sangramento >12min, uso de antiplaquetários).
- Pós-operatório de cirurgia cardíaca com CEC + plaquetometria < 150.000/mm<sup>3</sup>.

**Transfusão PROFILÁTICA – ausência de sangramento ativo + pelo menos um dos abaixo:**

- Procedimento invasivo com plaquetometria < 50.000/mm<sup>3</sup>.
- Neurocirurgia ou cirurgia oftalmológica com plaquetometria < 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Plaquetometria < **10.000/mm<sup>3</sup>** em pacientes pós-quimioterapia ou com leucemia/anemia aplásica, sem febre ou pequenos sinais hemorrágicos\*.
- Plaquetometria < **20.000/mm<sup>3</sup>** em pacientes pós-quimioterapia ou com leucemia/anemia aplásica, com febre ou pequenos sinais hemorrágicos\*.

\*A literatura varia em relação à contagem plaquetária abaixo da qual se indica a transfusão profilática pós-quimioterapia: alguns autores consideram < 10.000/mm<sup>3</sup> (sem febre) e < 20.000/mm<sup>3</sup> (com febre), mas outros consideram < **5.000/mm<sup>3</sup>** (sem febre) e < **10.000/mm<sup>3</sup>** (com febre).

como a albumina. Atualmente, NÃO SE UTILIZA mais o PFC para expansão volêmica ou cicatrização pós-operatória, ainda que ele seja potencialmente útil nessas circunstâncias! As indicações atuais de PFC são para reposição de fatores da coagulação.

A dose é de **15-20 ml/kg**. Os principais distúrbios ou condições que indicam a reposição de PFC são:

- 1- Intoxicação por cumarínicos
- 2- Insuficiência hepática
- 3- CIVD – Coagulação Intravascular Disseminada
- 4- PTT – Púrpura Trombocitopênica Trombótica
- 5- Coagulopatias Hereditárias (exceto Hemofilia A)

Na presença dos distúrbios acima, o PFC só estará indicado se: (1) houver sangramento por coagulopatia; ou (2) se o paciente for submetido a procedimento invasivo e tiver um coagulograma com INR > **1,5**, atividade de protrombina < **50%** ou PTTa > **55s** (relação > **1,5**). Na PTT, a transfusão de plasma fresco pode ser uma alternativa à plasmaférese.

#### 4 - Crioprecipitado

O crioprecipitado é derivado do plasma fresco congelado – ver anteriormente – sendo rico nos seguintes elementos: *fibrinogênio*, *fator VIII* (uma unidade de crio equivale a 80 UI de FVIII) e *fvW*, além de fator XIII e fibronectina. Cada bolsa de crioprecipitado contém metade da quantidade de fibrinogênio presente numa bolsa de plasma (200 mg *versus* 400 mg), porém, com um volume dez vezes menor (30-50 ml)... Na CIVD (principal indicação), a dose é de 1-2 bolsas para cada 10 kg de peso (**1 bolsa para cada 5 kg**), o que faz o fibrinogênio sérico aumentar em média 70-100 mg/dl num adulto com peso em torno de 70 kg.

Outras indicações do crioprecipitado são a reposição de fibrinogênio na afibrinogenemia/hipofibrinogenemia congênita. Conforme já explicado, sua grande vantagem sobre o PFC (que também tem fibrinogênio) é o menor volume infundido, já que seus constituintes estão bastante concentrados...

Eventualmente, o crioprecipitado é usado no tratamento da doença de von Willebrand. Na rara deficiência de fator XIII, basta uma única unidade de plasma fresco congelado para normalizar a hemostasia, não sendo necessário se dispor do crioprecipitado...

#### SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kaushansky, K et al. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Greer, JP.; Forrester, J; Rodgers, George; Paraskevas, Frixos; Glader, Bertil; Arber, Daniel A.; Means, Jr., Robert. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 12<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
8. Collins, JA. *Problems associated with the massive transfusion of stored blood*. *Surgery* 1974; 75:274.
9. Hess, JR, Rugg, N, Knapp, AD, et al. *Successful storage of RBCs for 9 weeks in a new additive solution*. *Transfusion* 2000; 40:1007.
10. Hess, JR, Rugg, N, Knapp, AD, et al. *Successful storage of RBCs for 10 weeks in a new additive solution*. *Transfusion* 2000; 40:1012.
11. Weiskopf, RB, Viele, MK, Feiner, J, et al. *Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia*. *JAMA* 1998; 279:217.
12. Stehling, L. *Fluid replacement in massive transfusion*. *Massive Transfusion AABB* 1994; 1.
13. Lundsgaard-Hansen, P. *Treatment of acute blood loss*. *Vox Sang* 1992; 63:241.
14. *Guidelines for the clinical use of red cell transfusions*. *Br J Haematol* 2001; 113:24.
15. *Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion*. *JAMA* 1988; 260:2700.
16. Carson, JL, Duff, A, Berlin, JA, et al. *Perioperative blood transfusion and postoperative mortality*. *JAMA* 1998; 279:199.
17. Weiskopf, RB. *Do we know when to transfuse red cells to treat acute anemia? [editorial]*. *Transfusion* 1998; 38:517.
18. *Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy [see comments]*. *Anesthesiology* 1996; 84:732.
19. Valeri, C, Crowley, J, Loscalzo, J. *The red cell transfusion trigger: Has a sin of commission now become a sin of omission?* *Transfusion* 1998; 38:602.
20. Hebert, PC, Wells, G, Blajchman, MA, et al. *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care*. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group [see comments]*. *N Engl J Med* 1999; 340:409.
21. Bracey, AW, Radovancevic, R, Riggs, SA, et al. *Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: Effect on patient outcome*. *Transfusion* 1999; 39:1070.
22. Feagan, BG, Wong, CJ, Kirkley, A, et al. *Erythropoietin with iron supplementation to prevent allogeneic blood transfusion in total hip joint arthroplasty. A randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med* 2000; 133:845.
23. Counts, RB, Haisch, C, Simon, TL, et al. *Hemostasis in massively transfused trauma patients*. *Ann Surg* 1979; 190:91.
24. Mannucci, PM, Federici, AB, Sirchia, G. *Hemostasis testing during massive blood replacement*. *Vox Sang* 1982; 42:113.

25. Reed, RL, Ciavarella, D, Heimbach, DM, et al. Prophylactic platelet administration during massive transfusion. *Ann Surg* 1986; 203:48.
  26. Simon, GE, Bove, JR. The potassium load from blood transfusion. *Postgrad Med* 1971; 49:61.
  27. Howland, WS, Schweizer, O, Carlon, GC, Goldiner, PL. The cardiovascular effects of low levels of ionized calcium during massive transfusion. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:581.
  28. Lipson, SM, Shepp, DH, Match, ME, et al. Cytomegalovirus infectivity in whole blood following leukocyte reduction by filtration. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:52.
  29. Westphal, RG. Donors and the United States blood supply. *Transfusion* 1997; 37:237.
  30. Nelson, KE, Vlahov, D, Margolick, J, et al. Blood and plasma donations among a cohort of intravenous drug users. *JAMA* 1990; 263:2194.
  31. Kruskall, M. The perils of platelet transfusion (editorial). *N Engl J Med* 1997; 337:1914.
  32. Yomtovian, R, Lazarus, HM, Goodnough, LT, et al. A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion* 1993; 33:902.
  33. Morrow, JF, Braine, HG, Kichler, TS, et al. Septic reactions to platelet transfusions. A persistent problem. *JAMA* 1991; 266:555.
  34. Pamphilon, D. Viral inactivation of fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 2000; 109:680.
  35. Lambrecht, B, Mohr, H, Knuver-Hopf, J, Schmitt, H. Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light. *Vox Sang* 1991; 60:207.
  36. Klein, HG, Dodd, RY, Dzik, WH, et al. Current status of solvent/detergent-treated frozen plasma. *Transfusion* 1998; 38:102.
  37. Prince, AM, Horowitz, B, Brotman, B, et al. Inactivation of hepatitis B and Hutchison strain non-A, non-B hepatitis viruses by exposure to Tween 80 and ether. *Vox Sang* 1984; 46:36.
  38. Williamson, LM, Llewelyn, CA, Fisher, NC, et al. A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39:1227.
  39. Zeiler, T, Wittmann, G, Zimmerman, R, et al. The effect of virus inactivation on coagulation factors in therapeutic plasma [correspondence]. *Br J Haematol* 2000; 111:986.
  40. Tabor, E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; 39:1160.
  41. Brown, KE, Young, NS, Barbosa, LH. Parvovirus B19: Implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion* 2001; 41:130.
  42. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 19<sup>th</sup> ed, American Association of Blood Banks, Bethesda 1999.
  43. Butch, SH, Judd, WJ, Steiner, EA, et al. Electronic verification of donor-recipient compatibility: the computer crossmatch. *Transfusion* 1994; 34:105.
  44. Technical Manual, 12<sup>th</sup> ed, American Association of Blood Banks, Bethesda 1996.
  45. Boral LI, Henry JB. The type and screen: A safe alternative and supplement in selected surgical procedures. *Transfusion* 1997; 17:163.
  46. Shulman, IA. The risk of an overt hemolytic transfusion reaction following the use of an immediate spin crossmatch. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:412.
  47. Walker, RH, Lin, DT, Hartrick, MB. Alloimmunization following blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:254.
  48. Shulman, IA, Petz, LD. Red cell compatibility testing: Clinical significance and laboratory methods. In: *Clinical practice of transfusion medicine*, Petz, LD, Swisher, SN, Kleinman, S, et al (Eds), Churchill and Livingstone, San Francisco 1996.
  49. Issitt, PD. The clinical significance of some anti-red cell antibodies. *Adv Pathol* 1982; 1:395.
  50. Ludvigsen, CW Jr, Swanson, JL, Thompson, TR, McCullough, J. The failure of neonates to form red blood cell alloantibodies in response to multiple transfusions. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:250.
  51. Oberman, HA, Barnes, BA, Friedman, BA. The risk of abbreviating the major crossmatch in urgent or massive transfusion. *Transfusion* 1978; 18:137.
  52. Shulman, IA, Spence, RK, Petz, LD. Surgical blood ordering, Blood shortage situations and emergency transfusions. In: *Clinical practice of transfusion medicine*, Petz, LD, Swisher, SN, Kleinman, S, et al (Eds), Churchill and Livingstone, San Francisco 1996.
  53. Brittingham, TC, Chaplin, H Jr. Febrile transfusion reactions caused by sensitivity to donor leukocytes and platelets. *JAMA* 1957; 165:819.
  54. Heddle, NM, Klama, LN, Griffith, L, et al. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33:794.
-



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: [medgrupo@medgrupo.com.br](mailto:medgrupo@medgrupo.com.br) que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

# SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO  
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ  
EXIBIDO DESTA FORMA



# SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

1 – Mulher, 13 anos, procura atendimento médico por sangramento menstrual abundante na ocasião da menarca. Refere epistaxe frequente desde a infância. Exame físico normal. Nega história de sangramento nos pais e irmãos. Exame laboratoriais: Hemograma: Hb: 12,1 g/dl; Ht: 37%; VCM: 84 fl; HCM: 28 PG; leucócitos: 4.600/mm<sup>3</sup> (neutrófilos: 80%, linfócitos: 20%); plaquetas: 136.000/mm<sup>3</sup>; TTPA paciente: 22,3 segundos; R: 0,8; TP paciente: 10,4 segundos; INR: 0,92. Qual é o diagnóstico mais provável?

- Doença de von Willebrand.
- Hemofilia A.
- Plaquetopenia imune.
- Telangiectasia hemorrágica hereditária.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

2 – Menina de quatro anos é trazida para atendimento de emergência, pois, segundo a mãe, apresenta diversas manchas pelo corpo, além de hematomas. Há quatro semanas, a criança apresentou quadro de IVAS com melhora após tratamento sintomático. Ao exame, apresenta-se em bom estado geral, sendo notadas petéquias e equimoses especialmente em membros inferiores. O exame do abdome é normal. O hemograma colhido mostra 6.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>; Hgb de 11 mg/dl e 35.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Nesta doença, a fisiopatologia da trombocitopenia ocorre pelo (a):

- Hiperesplenismo e destruição das plaquetas pelo baço.
- Produção de anticorpos antiplaquetários e destruição das plaquetas pelo baço.
- Produção de anticorpos antiplaquetários e destruição das plaquetas no sangue periférico.
- Diminuição da produção de plaquetas pela medula óssea e destruição das plaquetas no sangue periférico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

3 – Uma paciente de 78 anos, em acompanhamento por hipertensão arterial e doença articular degenerativa, é admitida no hospital em função do desenvolvimento espontâneo de extenso hematoma na região da coxa esquerda. Ela nega diátese hemorrágica prévia, tanto ao nível pessoal como familiar, tendo realizado, no passado, três cirurgias que transcorreram sem maiores intercorrências. A investigação laboratorial revela apenas a presença de prolongamento no PTT (tempo de tromboplastina parcial ativada). A dosagem do fator VIII, o tempo de sangramento e a agregação plaquetária em resposta à ristocetina são normais. Um exame da mistura do PTT revelou a não correção com a adição de plasma de doador normal. A hipótese diagnóstica mais provável é:

- Hemofilia A adquirida.
- Doença de von Willebrand adquirida.
- Púrpura trombótico-trombocitopênica.
- Síndrome do anticorpo antifosfolípido.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VOTUPORANGA – SP**

4 – A síndrome da Coagulação Intravascular disseminada (CIV) é situação grave enfrentada pelos médicos na emergência, na cirurgia e na UTI. Assinale a alternativa INCORRETA:

- Na CIV, basicamente existe uma inibição da fibrinólise, aumentando a deposição de fibrina nos vasos e desencadeando processo de trombose/coagulação pelo corpo.
- Na CIV, existe o consumo excessivo dos fatores relacionados à cascata e ao processo de coagulação, consequente depleção das reservas dos componentes necessários ao processo de coagulação e, paradoxalmente, existe grande risco de hemorragias.
- São causas da CIV: septicemia, gravidez com grande perda sangue, toxinas (veneno de cobra), reação alérgica grave, leucemia promielocítica aguda.
- O diagnóstico de certeza da CIV se faz direta e especialmente com dosagem das plaquetas (em queda) e com o coagulograma alterado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL PROFESSOR EDMUNDO VASCONCELOS – SP**

5 – Qual, dentre as seguintes alternativas, é composta exclusivamente por doenças passíveis de serem transmitidas através de transfusão de sangue ou derivados?

- Hepatite B, hepatite C, leptospirose.
- HIV, doença de Chagas, citomegalovírus.
- HPV, febre maculosa, borreliose.
- Dengue, febre hemorrágica, febre do Oeste do Nilo.
- Hepatite A, hepatite C, mononucleose infecciosa.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS**

6 – A.S., 42 anos, sexo feminino, chega ao serviço de emergência em que você está de plantão, queixando-se de cefaleia, diminuição da acuidade visual em olho esquerdo e fadiga extrema. Ao exame, você percebe palidez cutâneo-mucosa, equimoses e petéquias, essas em membros inferiores. Você coleta exames de urgência. O plantonista do laboratório de análises clínicas, ao analisar os mesmos, telefona-lhe dizendo que a parte de bioquímica que você solicitou ainda não está pronta, mas que o hemograma está bastante alterado, com hemoglobina de 5,2; leucócitos normais e plaquetas de 22.000. Além disso, ele acha importante informar-lhe que, na análise do esfregaço de sangue periférico, existem mais de 10% de fragmentação eritrocitária. Diante dessas informações, o diagnóstico mais provável é:

- Síndrome hemolítico-urêmica.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.
- Púrpura trombocitopênica trombótica.
- Trombastenia de Glanzmann.
- Síndrome de Bernard-Soulier.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – RS**

7 – As complicações pós-transfusionais tardias dos hemocomponentes podem ocorrer após 24 horas ou mais do término do procedimento. Dentre as mais observadas se pode identificar, EXCETO:

- a) Reação hemolítica tardia.
- b) Aloimunização plaquetária.
- c) Sobrecarga de ferro.
- d) Reação enxerto contra hospedeiro.
- e) Reação anafilática.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – RS**

8 – A transfusão de uma unidade de concentrado de hemácias deve aumentar o valor da hemoglobina do receptor em, aproximadamente:

- a) 0,5 g/dl.
- b) 1,0 g/dl.
- c) 1,5 g/dl.
- d) 2,0 g/dl.
- e) 2,5 g/dl.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS – PR**

9 – A queixa de “meu filho sangra” é comum no ambulatório e no pronto atendimento. A história é fundamental para a avaliação da gravidade do sangramento, podendo através dela definir se o sangramento é da hemostasia primária ou secundária. Quais exames de triagem em conjunto são utilizados para orientar a investigação?

- a) Tempo de sangramento e hemograma.
- b) Citometria de fluxo e hemograma com plaquetas.
- c) TAP, TTPA, tempo de trombina e hemograma com plaquetas.
- d) Dosagem da atividade do fator VIII, TAP e TTPA.
- e) Tempo de sangramento, tempo de trombina e hemograma com plaquetas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

10 – O exame que mais fidedignamente auxilia na avaliação da fase plaquetária da coagulação sanguínea é:

- a) Tempo de sangramento.
- b) Plaquetometria.
- c) Tempo de retração do coágulo.
- d) Tempo de atividade de protrombina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI**

11 – Josué, 4 anos, recebeu vacinação de reforço proposta no PNI. Duas semanas após, apresentou manchas ro-

xas pelo corpo, motivo este que levou sua mãe a procurar atendimento pediátrico. Ao exame: BEG; afebril; presença de petéquias e equimoses disseminadas; sem outras alterações dignas de nota. Hemograma: Hb: 12,5 g/dl; leucócitos: 9.200; plaquetas: 52.000. Após diagnosticar e orientar corretamente os familiares, a conduta CORRETA será:

- a) Expectante.
- b) Imunoglobulina humana 1 g/kg/dia, por 2 dias.
- c) Pulsoterapia com metilprednisolona 30 mg/kg/dia, por 3 dias.
- d) Esplenectomia.
- e) Prednisona 2 mg/kg/dia, por 2 semanas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES UFRN – RN**

12 – Em cirurgias de grande porte, recomenda-se solicitar reserva de hemocomponentes. A opção que lista corretamente os exames realizados na agência transfusional para confirmação de reserva de concentrado de hemácias é:

- a) Tipagem ABO e RhD do receptor.
- b) Tipagem ABO e RhD; pesquisa de anticorpos irregulares do receptor; retipagem ABO e RhD do componente sanguíneo e realização de uma prova de compatibilidade entre as hemácias do doador e o soro ou plasma do receptor.
- c) Tipagem ABO e RhD do receptor e retipagem ABO e RhD do componente sanguíneo.
- d) Tipagem ABO e RhD; pesquisa de anticorpos irregulares do receptor; *Coombs* direto do receptor e realização de uma prova de compatibilidade entre as hemácias do doador e o soro ou plasma do receptor.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2015 - Acesso Direto Discursiva - Universidade Federal de São Paulo - SP. Questões 13 e 14 a seguir:

Homem de 64 anos de idade admitido no pronto-socorro com hematoma em MSD há 2 dias, hematúria há um dia e copiosa hematêmese há 6 horas, acompanhada de tontura, fraqueza e sudorese. Paciente em uso de varfarina 5 mg ao dia há cerca de 2 anos por apresentar TVP de repetição, com bom controle nos últimos 12 meses, segundo registros de seu cartão da clínica de anticoagulação onde faz acompanhamento. Em uso de captopril e sinvastatina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**

13 – Qual o teste de escolha para avaliação deste paciente no pronto-socorro?

Questão discursiva

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP  
14 – Além da suspensão da droga, cite duas medidas imprescindíveis para controle do sangramento:



Questão discursiva

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP  
15 – Mulher, 30 anos, refere sangramento gengival às escovações há 15 dias. Nega antecedente pessoal e familiar de sangramento. Faz uso de contraceptivos orais. Refere etilismo social e nega tabagismo. Exame físico: BEG, corada, hidratada, anictérica, afebril, acianótica. Sem linfonodomegalias. Presença de múltiplas petéquias em tronco e membros. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Abdome indolor, sem visceromegalias. Hemograma: Hb: 13,7 g/dl; Ht: 44%; VCM: 88 fl; leucócitos  $6,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; neutrófilos  $4,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; linfócitos  $1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; plaquetas:  $12 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; contagem de reticulócitos 1%. Esfregaço do sangue periférico: plaquetas reduzidas em número, sem outras alterações. Sorologias para HBV, HCV e HIV negativas. FAN negativo. TSH normal. Ultrassonografia de abdome sem alterações. Qual é a conduta mais apropriada no momento?



- a) Imunoglobulina humana.    c) Prednisona.  
b) Plasmaférese.                    d) Transfusão de plaquetas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP  
16 – Homem, 54a, queixa-se de febre diária, mal-estar, de-sânimo, além de dores abdominais acompanhadas de diarreia, náuseas e vômitos há 2 semanas. Familiar relata que, há dois dias, o paciente refere cefaleia importante e ficou desorientado e sonolento. Antecedentes pessoais: há 2 anos está em uso de AAS 100 mg/dia e clopidogrel 75 mg/dia após um quadro de infarto do miocárdio. Exame físico: descorado ++/4; torporoso; respondendo a estímulo verbal; PA = 130 x 84 mmHg; P = 94 bpm;  $\text{SatO}_2 = 98\%$  (em ar ambiente). Exames laboratoriais: Hemograma: Hb = 6,4 g/dl; leucócitos =  $6.360/\text{mm}^3$ ; plaquetas =  $63.000/\text{mm}^3$ ; presença de discreta policromatofilia e esquizócitos; LDH = 774 UI/l; haptoglobina = inferior a 7,5 mg/dl; bilirrubina indireta = 1,8 mg/dl; teste da antiglobulina direta (Coombs direto) negativo; coagulograma normal; creatinina = 1,6 mg/dl. CITE 5 CRITÉRIOS USADOS PARA O DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO PRINCIPAL.



Questão discursiva

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ



17 – Paciente no terceiro dia de pós-operatório de ressecção de glioblastoma cerebral evolui com hemorragia digestiva alta e necessita de transfusão de concentrado de hemácias. Duas horas após a transfusão, o paciente evolui com dispneia, hipoxemia, febre e infiltrados pulmonares bilaterais ao raio X de tórax. A principal hipótese diagnóstica consiste em síndrome da:

- a) Reação alérgica ao conservante do concentrado de hemácias.  
b) Reação não hemolítica febril por contaminação bacteriana.  
c) Lesão hemolítica aguda por incompatibilidade ABO.  
d) Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ



18 – Menino de 3 anos e 4 meses de idade apresenta quadro súbito de epistaxe leve, associada ao aparecimento de equimoses e petéquias distribuídas por todo o corpo. Duas semanas antes, apresentou quadro respiratório leve e sem maiores complicações. Está em bom estado geral, corado, anictérico, hemodinamicamente bem. Abdome palpável sem visceromegalias. O hemograma apresenta plaquetopenia, sem outras anormalidades. O quadro descrito é compatível com o diagnóstico de:

- a) Dengue.  
b) Hemofilia.  
c) Leucemia linfocítica aguda.  
d) Púrpura trombocitopênica idiopática.  
e) Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP  
19 – Paciente, hepatopata crônico, será submetido à cirurgia de derivação de fluxo hepático devido à hipertensão portal grave, com sangramento recorrente e esplenomegalia importante. Em exames pré-operatórios, foi constatada plaquetopenia:  $87.000/\text{mm}^3$ . Em relação ao caso, é INCORRETO afirmar que:



- a) Deve ser transfundido com concentrado de plaquetas uma semana antes da data prevista para cirurgia.  
b) A provável causa da plaquetopenia é a hipertensão portal e o hiperesplenismo.  
c) Pacientes com hiperesplenismo, geralmente, têm capacidade de responder a situações de estresse e aumentar a produção medular de plaquetas.  
d) Pelo porte da cirurgia e pela doença de base, não há indicação específica de transfusão pré-operatória.  
e) É importante atentar, também, para o risco trombótico, que pode ser aumentado em pacientes com hepatopatia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA**  
**DE LIMEIRA – SP**



20 – Em relação a reações transfusionais, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Febre é uma reação precoce de uma série de reações transfusionais e deve ser motivo de interrupção da transfusão para evitar graves consequências.
- b) A ocorrência de dispneia durante a infusão lenta de sangue é geralmente atribuída à hipervolemia, e não deve ser considerada motivo de preocupação mesmo quando acompanhada de febre, cianose e hipotensão.
- c) A infusão de sangue contaminado se manifesta por *rash* cutâneo e/ou placas eritematosas disseminadas, prurido, tosse, dispneia, broncoespasmo, arritmias, hipotensão e perda de consciência.
- d) A irradiação dos hemocomponentes é feita de rotina, visando-se à esterilização e redução da contaminação bacteriana.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**FUNDAÇÃO JOÃO GOULART**  
**HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ**



21 – Considerando as desordens da coagulação e a prática cirúrgica, constata-se que:

- a) Testes laboratoriais não apresentam utilidade, mesmo para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos maiores em que são realizadas disseções extensas.
- b) A hemofilia A é uma doença congênita recessiva, causada pela deficiência do fator VIII de coagulação, sendo mais prevalente em mulheres.
- c) A doença de von Willebrand é a principal causa congênita de transtorno da coagulação.
- d) Doenças hepáticas podem estar relacionadas à discrasias sanguíneas em pacientes cirúrgicos, pois o fígado é o principal produtor do fator VIII de coagulação.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE**  
**BELO HORIZONTE – MG**



22 – Menina de 3 anos, 14 kg, é levada à consulta por apresentar, subitamente, sufusões hemorrágicas pelo corpo. Ao exame físico, apresentava bom estado geral, ativa, afebril e normocorada. E, além de petéquias e equimoses disseminadas, foi palpado o baço a 3 cm da reborda costal esquerda, linha hemiclavicular. Solicitaram-se exames que mostraram: HB = 11,5 g%, com VCM e HCM normais; leucócitos de 9.110/mm<sup>3</sup>, com 30% de segmentados, 5% de eosinófilos, 4% de monócitos e 615 de linfócitos. Pla-

quetas de 10.000/mm<sup>3</sup>. A partir desses dados, é CORRETO afirmar que:

- a) Deve-se realizar uma transfusão de 2 unidades de plaquetas, ou seja: 1 unidade para cada 7 kg.
- b) Deve-se solicitar um mielograma, pois a possibilidade de uma leucemia é muito grande.
- c) Se esse quadro de sufusões hemorrágicas e trombocitopenia se mantiver por mais de 3 meses, apesar da terapêutica instituída, está indicada uma esplenectomia.
- d) Em caso de sangramento de mucosas, pode-se fazer uso de corticoides e imunoglobulina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**CASA DE CARIDADE DE ALFENAS**  
**NSP SOCORRO – MG**



23 – A Portaria Nº 2.712, de 12 de Novembro de 2013, redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. De acordo com o Art. 130: É obrigatória a realização de exames laboratoriais de alta sensibilidade a cada doação, para detecção de marcadores para as seguintes infecções transmissíveis pelo sangue:

- a) Hepatite A; hepatite B; hepatite C; AIDS; doença de Chagas; e citomegalovírus.
- b) Sífilis; doença de Chagas; hepatite B; hepatite C; AIDS; e HTLV I/II.
- c) Toxoplasmose; blastomicose; hepatite B; hepatite C; AIDS; e doença de Chagas.
- d) Hepatite B; hepatite C; AIDS; sífilis; doença de Chagas; e malária.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO**  
**TRIÂNGULO MINEIRO – MG**



24 – Paciente, 62 anos, gênero masculino, sem queixas, realizou exames pré-operatórios, dentre eles Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa) e Tempo de Protrombina (TP). O resultado foi TTPa (relação paciente/teste) = 1,5 e TP (atividade) = 90%. Responda a alternativa CORRETA em relação à conduta deste paciente:

- a) Os exames estão normais, portanto, o paciente pode ser liberado para o procedimento cirúrgico.
- b) O TTPa está alterado sendo necessário investigar hepatopatia neste paciente.
- c) O TP está alterado sendo necessário investigar hepatopatia neste paciente.
- d) O TTPa está alterado sendo necessário investigar hemofilia neste paciente.
- e) O TTPa e o TP estão alterados sendo necessário investigar deficiência de fator V.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DE OLHOS DE CONQUISTA LTDA – BA**

25 – No intraoperatório de um paciente que recebeu grande volume de infusão sanguínea, o cirurgião percebe que por diversos pontos começam a “brotar” sangue. Essa hemorragia tem, neste caso, como causas principais:

- Trombocitopenia de diluição, falta de fatores de coagulação, coagulação intravascular disseminada e uremia.
- Trombocitopenia de diluição, falta de fatores de coagulação, coagulação intravascular disseminada e reação hemolítica.
- Uremia, falta de fatores de coagulação, coagulação intravascular disseminada e reação hemolítica.
- Reação hemolítica, falta de fatores de coagulação e uremia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS**

26 – Assinale a assertiva CORRETA sobre reações transfusionais:

- A insuficiência respiratória aguda relacionada à transfusão (TRALI - *Transfusion Related Acute Lung Injury*) está relacionada à sobrecarga de volume durante e/ou após a hemotransfusão.
- O quadro clínico clássico de TRALI é dispneia, acompanhada de sinais de edema pulmonar sem turgência jugular ou edema periférico, com início nas primeiras horas após a transfusão.
- TRALI está relacionada à reação inflamatória causada por exposição a antígenos do doador, ocorrendo exclusivamente ao se transfundir concentrado de hemácias.
- Em caso de suspeita de reação transfusional hemolítica (incompatibilidade ABO), as medidas a serem adotadas incluem completar a infusão do hemoderivado, administrar soro glicosado e conferir a identificação do paciente e do hemoderivado.
- Por se tratar de um quadro benigno, pacientes com reações febris não hemolíticas não necessitam de intervenção, mesmo os que apresentam reações recorrentes.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL MOINHOS DE VENTO – RS**

27 – Paciente feminina, 50 anos, com diagnóstico de neoplasia pancreática, em programa de quimioterapia, interna por quadro de infecção urinária por *Escherichia coli*. Os exames laboratoriais sanguíneos iniciais demonstram contagem total de 150 neutrófilos e contagem de 10.000 plaquetas. Após 5 dias de antibioticoterapia (ciprofloxacino) guiada por perfil de sensibilidade, a mesma evoluiu com febre, anemia com presença de hemácias fragmentadas e manutenção da plaquetopenia. A contagem total e diferencial de leucócitos normalizaram, com valores normais de Proteína C-Reativa (PCR) e de pró-calcitonina. A avaliação laboratorial da função renal e da função hepática

era normal. Qual das alternativas abaixo PODERIA AUXILIAR na elucidação diagnóstica?

- Dosagem sérica da atividade da ADAMTS-13.
- Velocidade de Sedimentação Globular (VSG).
- Gene da mutação da protrombina.
- Dosagem sérica da vitamina B12 e do ácido fólico.
- Dosagem sérica de ciprofloxacino.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 3)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – RS**

28 – Imediatamente após a administração intravenosa de 5.000 UI de heparina, seu efeito pode ser revertido com:

- 10 mg de sulfato de protamina.
- 20 mg de sulfato de protamina.
- 30 mg de sulfato de protamina.
- 40 mg de sulfato de protamina.
- 50 mg de sulfato de protamina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

29 – Paciente imunossuprimido irá receber transfusão sanguínea. Nesse caso, está indicado irradiação do hemocomponente para prevenir reação:

- Febril não hemolítica.
- Febril hemolítica.
- Do enxerto-contra-hospedeiro transfusional.
- Hemolítica aguda.
- Hemolítica tardia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE MACEIÓ – AL**

30 – Com relação à Trombocitopenia Induzida pela Heparina (TIH), assinale a alternativa CORRETA.

- A incidência de TIH independe do tipo de heparina utilizada.
- A TIH pode se manifestar clinicamente com trombose venosa profunda.
- A TIH ocorre, geralmente, meses após o uso de heparina.
- A TIH cursa com níveis extremamente baixos de plaquetas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES**

31 – Constitui indicação para transfusão de concentrado de hemácias lavadas:

- Histórico de pelo menos duas reações febris não hemolíticas.
- Portadores de imunodeficiências graves.
- Reações alérgicas em hemotransfusões prévias.
- Pós-transplantados de medula óssea.
- Indivíduos politransfundidos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SECRETARIA DE ESTADO DE**  
**SAÚDE DE GOIÁS – GO**



32 – Um dos mecanismos de ação da heparina de baixo peso molecular, que contribui para seu efeito anticoagulante, é a inibição do fator:

- Iva.
- VIIa.
- IXa.
- Xa.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**SECRETARIA DE ESTADO DE**  
**SAÚDE DE GOIÁS – GO**



33 – J.S.S., de 22 anos, do sexo masculino, foi admitido no pronto-socorro após ferimento por arma branca em região abdominal. Familiares negaram o uso de álcool ou drogas ilícitas. Ao exame físico, o paciente apresentava-se com sangramento ativo de grande monta e desorientado no tempo e espaço. Os sinais vitais eram: FC: 132 bpm; PA: 80 x 40 mmHg; FR: 35 irpm; peso: 82 Kg. J.S.S., foi adequadamente conduzido pelo médico emergencista e evoluiu com melhora clínica gradativa. No terceiro dia de internação hospitalar, apresentou recorrência do quadro de hipotensão, taquicardia e taquidispneia, dessa vez acompanhado de febre, leucocitose, sem sangramento ativo. Recebeu o diagnóstico de choque séptico e foram iniciadas adequadamente as medidas terapêuticas. No segundo dia de antimicrobiano, o paciente apresentava-se sem melhora significativa e com sangramento importante ao redor do orifício de inserção do acesso venoso central, além de melena. Os exames laboratoriais eram: hemograma: Hb: 10,4 g/dl; Ht: 31%; leucócitos totais: 14.500/ $\mu$ l; plaquetas: 75.000/ $\mu$ l. Presença de moderada quantidade de esquizócitos em lâmina de sangue periférico; d-dímeros: 1.000 ng/ml (VR: inferior a 500 ng/dl). TAP: RNI de 6,5; TTPA: relação P/N 3,5 (VR: 0,8-1,2). Fibrinogênio: 130 mg/dl (VR: 150: 150-370 mg/dl). Nesse caso, qual é a conduta hematológica adequada?

- Plasmaférese terapêutica.
- Transfusão de 800 ml de plasma fresco congelado.
- Transfusão de 800 ml de plasma fresco congelado + 1 UI de plaquetas por aférese.
- Transfusão de 800 ml de plasma fresco congelado + 1 UI de plaquetas por aférese + 8 UI de crioprecipitado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**JÚLIO MÜLLER – MT**



34 – A proteína responsável pela ligação “plaqueta-plaqueta”, através de pontes com fibrinogênio ou fator de von Willebrand, é:

- Proteína C.
- Glicoproteína IIB/IIIA.
- Proteína S.
- Fator V de Leiden.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**LAURO VANDERLEI – PB**



35 – Sobre as indicações clínicas para o uso de componentes sanguíneos, marque a alternativa INCORRETA:  
a) Está indicada transfusão de hemácias em pacientes com hemoglobina < 8 g/dl ou perda aguda de sangue em paciente saudável, com sinais ou sintomas de diminuição de oferta de oxigênio.

b) Está indicada transfusão de hemácias em pacientes com hemoglobina < 10 g/dl, em pacientes que sabidamente têm risco aumentado de doença arterial coronariana que tiveram ou espera-se que venham a ter hemorragia significativa.

c) Transfusão de hemácias em pacientes assintomáticos, estáveis, com hemoglobina entre 7 g/dl e 10 g/dl, apresenta indicação questionável ou sem fundamento.

d) Deveremos usar transfusão de plaquetas (para profilaxia) em pacientes com contagem recente (menos de 24 horas) < 50.000/ $\text{mm}^3$ .

e) Transfusão de plasma não é justificada para reposição de volume, suplementação nutricional e hipoalbuminemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE**  
**CAMPINA GRANDE – PB**



36 – Homem, 18 anos, vítima de queimaduras de segundo e terceiro grau durante incêndio, encontra-se com 50% de superfície corporal queimada. Apresenta, nos exames laboratoriais, 90.000 de plaquetas e aumento do TAP, PTT e TT. O tempo de trombina desse paciente deverá estar alargado em virtude de:

- Hipofibrinogemia.
- Aumento importante do PTTa.
- Plaquetopenia significativa.
- Deficiências dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes.
- Distribuição anormal das plaquetas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

37 – Assinale a opção INCORRETA sobre hemofilia:

a) Embora se trate de doença hemorrágica hereditária, seu diagnóstico não pode ser excluído pela ausência de história familiar de manifestações hemorrágicas.

b) As manifestações hemorrágicas mais comuns são as hemartroses e, nos pacientes com hemofilia grave, usualmente começam aos dois ou três anos de idade.

c) A gravidade da doença é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator VIII ou IX, de modo que pacientes com hemofilia leve raramente apresentam sangramentos espontâneos.

d) A intensidade do prolongamento do tempo de protrombina irá depender da gravidade da doença.

e) Todo paciente com cefaleia não habitual e intensa deve ser investigado quanto à presença de sangramento intracraniano e, na sua suspeita, imediatamente tratado com reposição de fator.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE****FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

38 – A coagulação do sangue consiste em uma série de reações bioquímicas sequenciais envolvendo a interação de proteínas, comumente referidas como fatores da coagulação, além de células (em particular, as plaquetas) e íons. O processo, em última análise, leva à formação de um coágulo, cujo principal componente é a fibrina. Deficiências dos fatores da coagulação podem ocasionar doenças hemorrágicas (coagulopatias). Sobre as bases moleculares das coagulopatias, é CORRETO afirmar:

- Sabe-se hoje que as hemofilias são doenças resultantes da deficiência quantitativa dos fatores VIII (hemofilia B) ou IX (hemofilia A) da coagulação, podendo decorrer de fatores adquiridos ou hereditários.
- A hemofilia B, também conhecida como hemofilia clássica, é mais comum do que a hemofilia A.
- Por ser uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo Y, a hemofilia A afeta exclusivamente homens.
- Homens com um alelo com mutação (XHY, homozigose) terão a hemofilia A, enquanto mulheres com um único alelo com mutação (XHX, heterozigose) serão portadoras e, portanto, com 50% de probabilidade de transmitir o alelo anormal à sua prole, em cada gestação.
- Imediatamente após a secreção do fator IX, ocorre sua interação com o fator de von Willebrand, que atua como carreador do fator X durante sua circulação no plasma. O fator X, ligado ao fator de von Willebrand, terá uma meia-vida que varia de 12-15 horas. O fator X é ativado pela trombina e pelo fator XI.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DE SÃO PAULO – SP**

39 – Menina, 4 anos de idade, apresenta manchas roxas pelo corpo há 2 dias e hoje sangramento nasal. Há 15 dias apresentou febre e coriza, com diagnóstico de quadro viral. Não usou medicamentos. Ao exame físico está em bom estado geral, corada, com petéquias e equimoses disseminadas. Fígado e baço não palpáveis. O hemograma apresentou o seguinte resultado: hemoglobina = 12,0 g/dl; leucócitos = 7500/mm<sup>3</sup>, distribuição normal; contagem de plaquetas = 5.000/mm<sup>3</sup>. Qual é o diagnóstico mais provável?

Questão discursiva

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE****DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

40 – Homem, 14 anos de idade, previamente hígido procura atendimento médico. HMA: queixa-se de sangramento nasal intermitente, que melhora com gelo local. Refere também “manchas roxas” nos membros inferiores há uma semana. Há um dia notou hemorragia conjuntival e gengival. Nega febre. EF: foram observadas equimoses numulares em membros inferiores além de petéquias. O elemento da hemostasia mais provavelmente deficiente é:

- Fator VIII.
- Plaqueta.
- Fator de von Willebrand.
- Fibrinogênio.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS****MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

41 – Recém-nascido de parto domiciliar realizado por parteira, foi trazido ao pronto-socorro com 3 dias de vida por apresentar quadro de vômitos e evacuação com sangue vivo. A mãe relata que a criança nasceu chorando forte e está em aleitamento materno, com boa aceitação. Antecedentes: mãe hígida sem uso de medicação. Exame físico do RN: bom estado geral, ativo. A etiologia do diagnóstico de doença hemorrágica do recém-nascido é:

- Deficiência de vitamina K materna durante o pré-natal.
- Insuficiência hepática do recém-nascido.
- Incompatibilidade sanguínea Rh.
- Deficiência de vitamina K do recém-nascido.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS****MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

42 – Menino, 4a, é trazido pela mãe que refere aparecimento de manchas avermelhadas e arroxeadas pelo corpo há cerca de 20 horas. A criança teve o diagnóstico de eritema infeccioso há 12 dias, mas já está bem. Nega outras queixas, alimenta-se bem, vacina atualizada. Exame físico: eutrófico, corado; inúmeras petéquias esparsas, equimoses pequenas em membros; abdome sem alterações. Hemograma: plaquetas = 19.000 mm<sup>3</sup>, séries branca e vermelha sem alterações. A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA É:

- Púrpura de Henoch-Schönlein.
- Doença de von Willebrand.
- Leucemia mieloide aguda.
- Púrpura trombocitopênica imune.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DO RIO DE JANEIRO – RJ**

43 – Mulher, 28 anos, previamente hígida, queixa-se de cefaleia. Exames laboratoriais: hemoglobina = 10 g/dl; hematócrito = 34%; leucócitos = 18.500/mm<sup>3</sup> (0/2/13/71/10/4); plaquetas = 27.000/mm<sup>3</sup>; ureia = 78 mg/dl; creatinina = 2,5 mg/dl; TGO = 18 U/L; TGP = 45 U/L; glicose = 83 mg/dl; proteínas totais = 7 g/dl; albumina = 4 g/dl; TAP INR = 1,1; PTT relação = 1,0. No dia seguinte, a paciente ficou sonolenta, apresentou uma crise convulsiva e febre alta. Iniciada cobertura antibiótica para meningite bacteriana. Novos exames laboratoriais mostraram piora da anemia com anisocitose, poiquilocitose e esquizócitos no sangue periférico. A contagem plaquetária atingiu 10.000/mm<sup>3</sup>, o nível sérico de desidrogenase láctica estava aumentado em 10 vezes e havia reticulocitose. O diagnóstico mais provável e o tratamento mais eficaz, respectivamente, são:

- Púrpura trombocitopênica idiopática e corticosteroides em dose alta.
- Púrpura trombocitopênica trombótica e plasmaférese.
- Síndrome hemolítico-urêmica e hemodiálise associada a diuréticos.
- Coagulação intravascular disseminada e transfusão de plaquetas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE****RIO DE JANEIRO – RJ**

44 – Homem de 55 anos, com insuficiência renal crônica, estágio 4, em tratamento conservador, é internado com hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal. Além de esclerose do vaso sangrando e reposição volêmica, visando tentar atenuar o mais rápido possível as alterações de coagulação que devem estar presentes neste paciente, o socorrista poderia tentar o uso de:

- Desmopressina.
- Plasma fresco congelado.
- Concentrado de fatores V e VII.
- Derivados conjugados da testosterona.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS – SÃO PAULO – SP**

45 – São características da púrpura trombocitopênica trombótica, EXCETO:

- Reticulocitose, leucócitos com contagem normal ou elevada e teste de *Coombs* direto negativo.
- Presença de hemólise microangiopática.
- Sintomas neurológicos como cefaleia, confusão mental e convulsões.
- Alteração de função renal e febre.
- A base do tratamento consiste no uso de corticoide e heparina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ**

46 – Paciente com função ventricular normal internado em unidade de terapia intensiva apresenta dispneia e queda da saturação arterial após receber transfusão de plasma fresco. A gasometria arterial de 40 minutos antes da transfusão revelava relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 320 mmHg. Diante desses dados, a possibilidade diagnóstica mais plausível é de:

- Edema agudo de pulmão cardiogênico.
- Síndrome da angústia respiratória aguda.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica.
- Lesão aguda pulmonar relacionada à transfusão.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ**

47 – Uma mulher de 36 anos procura atendimento médico devido à epistaxe e às petéquias difusas. Exames laboratoriais (sangue): hemoglobina 13 g/dl; hematócrito: 39%; leucócitos: 9.800/microlitro e plaquetas: 12.000/microlitro. Realizado aspirado de medula óssea que demonstrou aumento no setor megacariocítico. Assinale a alternativa CORRETA:

- Trata-se de púrpura trombocitopênica imunológica, que pode ser tratada com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, azatioprina e/ou rituximabe.
- Trata-se de púrpura trombocitopênica imunológica, que pode ser tratada com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, azatioprina e/ou infliximabe.
- Trata-se de púrpura trombocitopênica trombótica, que pode ser tratada com corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, azatioprina e/ou adalimumabe.
- Trata-se de púrpura trombocitopênica trombótica, que tem como tratamento de escolha a plasmaférese.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS – RJ**

48 – Em pacientes com suspeita de doenças hemorrágicas, pelo menos cinco testes laboratoriais devem ser inicialmente realizados: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Sangramento (TS), Tempo de Trombina (TT) e contagem de plaquetas. Sobre estes testes, pode-se afirmar que (assinale a opção CORRETA):

- O Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) tem como valor de referência de cerca de 30 minutos ou relação inferior a 1.2 e presta-se a avaliar a integridade das vias intrínseca e comum da coagulação.
- O Tempo de Protrombina (TP) tem valor de referência expresso em tempo (em torno de 14 segundos) ou em percentual (70-100%) e presta-se a avaliar a integridade das vias extrínseca e comum da coagulação.
- O Tempo de Sangramento (TS) avalia o tempo de coagulação do plasma citratado na presença de trombina, permitindo testar a conversão de fibrinogênio em fibrina.
- O Tempo de Trombina (TT) é o teste de triagem clínica mais utilizado para avaliar a integridade da função plaquetária e da parede vascular.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

49 – Laura, quatro anos, apresentou há um mês otite média aguda, tratada com amoxicilina, tendo remissão do quadro. Permaneceu assintomática até três dias atrás, quando foi trazida com história de hematomas espontâneos nas extremidades e no tronco, sem outros sangramentos. Ao exame: bom estado geral, afebril, corada, ausência de linfadenomegalia e/ou hepatoesplenomegalia. Hematomas múltiplos, pequenas áreas equimóticas e muitas lesões petequiais sobre as extremidades e tronco. Para diagnóstico neste caso é necessário a demonstração de:

- a) Tempo de protrombina normal, tempo parcial de tromboplastina normal e número de plaquetas normal.
- b) Tempo de protrombina alterado, tempo parcial de tromboplastina normal e número de plaquetas normal.
- c) Tempo de protrombina alterado, tempo parcial de tromboplastina alterado e número de plaquetas normal.
- d) Tempo de protrombina normal, tempo parcial de tromboplastina normal e número de plaquetas diminuído.
- e) Tempo de protrombina alterado, tempo parcial de tromboplastina alterado e número de plaquetas diminuído.



- ( ) Anticoagulante oral antagonista da vitamina K;
- ( ) Anticoagulante oral inibidor direto da trombina;
- ( ) Anticoagulante oral inibidor do Fator Xa.

A sequência CORRETA é:

- a) 1, 4, 6, 2, 5, 8, 7, 3.
- b) 1, 6, 4, 5, 2, 8, 3, 7.
- c) 1, 3, 7, 5, 2, 8, 6, 4.
- d) 4, 6, 1, 5, 2, 8, 7, 3.
- e) 6, 4, 1, 5, 2, 8, 3, 7.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DE PORTO ALEGRE – RS**

50 – A varfarina é um anticoagulante oral prescrito para anticoagulação ambulatorial dos pacientes. Qual o teste mais usado para monitorizar seu uso?

- a) Tempo de Protrombina (TP).
- b) Plaquetas.
- c) Tempo de coagulação.
- d) Hemograma.
- e) Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ANGELINA CARON – PR**

52 – Relacione as colunas e assinale a alternativa que contém a sequência CORRETA quanto à indicação de hemocomponentes sanguíneos:

- [1] Indicação para a prevenção de reações às proteínas plasmáticas;
- [2] Indicação para a prevenção de reações a componentes leucocitários;
- [3] Indicação para a redução do risco de doença “enxerto contra hospedeiro”;
- [4] Indicação em casos de coagulação intravascular disseminada;
- [5] Contra-indicação na síndrome “hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas”.
- [ ] Concentrado de hemácias filtradas;
- [ ] Plasma fresco;
- [ ] Concentrado de hemácias irradiadas;
- [ ] Concentrado de plaquetas;
- [ ] Concentrado de hemácias lavadas.

- a) 4, 2, 5, 1, 3.
- b) 3, 5, 1, 2, 4.
- c) 2, 4, 3, 5, 1.
- d) 1, 3, 2, 4, 5.
- e) Todas as alternativas acima estão incorretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

51 – Correlacione as drogas com as respectivas classes:

- |                 |                  |
|-----------------|------------------|
| 1. Aspirina;    | 5. Ticagrelor;   |
| 2. Enoxaparina; | 6. Abciximabe;   |
| 3. Dabigatrana; | 7. Rivaroxabana; |
| 4. Prasugrel;   | 8. Varfarina.    |
- ( ) Antiplaquetário oral inibidor da cicloxigenase;
  - ( ) Antiplaquetário parenteral inibidor da glicoproteína 2b3a;
  - ( ) Antiplaquetário oral tienopiridínico inibidor P2Y12;
  - ( ) Antiplaquetário oral não tienopiridínico inibidor P2Y12;
  - ( ) Anticoagulante parenteral;

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

53 – Um menino de 5 anos é internado no hospital com gangrena em membro inferior esquerdo, que necessitou amputação e evoluiu com sangramento em coto cirúrgico e em locais de punção. Achados laboratoriais mostram Hb: 10,3 g/dl; Ht: 32%; leucócitos: 22.300/mm<sup>3</sup> com mielócitos 2%; metamielócitos 3%; bastões 5%; segmentados 61%; contagem de plaquetas de 50.000/mm<sup>3</sup>; TAP de 40%; KPTT de 60s; Rel 1,66; e fibrinogênio de 100 mg/dl. A causa mais provável do sangramento deste menino é:

- a) Púrpura trombocitopênica idiopática.
- b) Leucemia aguda.
- c) Deficiência de vitamina K.
- d) Hemofilia A.
- e) Coagulação intravascular disseminada.



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 2)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

54 – Em relação à Doença de von Willebrand (DvW), assinale a alternativa INCORRETA:

- A doença afeta ambos os sexos.
- Os sintomas variam com a intensidade da doença, podendo ocorrer metrorragia, epistaxe, gengivorragia e sangramento anormal nas extrações dentárias.
- Doença hemorrágica hereditária causada por diminuição ou disfunção do Fator de von Willebrand (FvW).
- Ainda não existe o FvW industrializado para utilização em pacientes com esta patologia, sendo utilizado, nos casos de sangramento ativo, o concentrado de Crioprecipitado.
- DDAVP pode ser utilizado no tratamento da doença de von Willebrand.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR ALBERTO ANTUNES – AL**

55 – As afirmativas abaixo referem-se ao uso de hemotransfusão em pacientes com perda sanguínea elevada.

I – A infusão de concentrado de hemácias em alta velocidade e em grande quantidade pode ter como complicação uma coagulopatia maciça;

II – A infusão de concentrado de hemácias em alta velocidade e grande quantidade pode levar o paciente a ter uma arritmia por hipocalcemia;

III – A infusão de concentrado de hemácias em alta velocidade pode ter como complicação hipomagnesemia grave.

- Apenas afirmativa III está correta.
- Apenas afirmativa II está correta.
- Apenas afirmativas II e III estão corretas.
- Apenas afirmativas I e II estão corretas.
- Todas as afirmativas estão erradas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 2)



**COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

56 – Paciente se apresenta com anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal aguda, febre, alteração neurológica e trombocitopenia. A doença que pode explicar este quadro é:

- Nefrite lúpica.
- Granulomatose de Wegener.
- Púrpura trombocitopênica trombótica.
- Amiloidose secundária.
- Púrpura trombocitopênica idiopática.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

57 – Homem de 16 anos, na segunda semana de pós-operatório de apendicectomia, sem complicações, comparece para consulta com quadro de equimoses disseminadas e edema na panturrilha esquerda há dois dias. Não tem antecedentes mórbidos relevantes. Doppler de membros inferiores mostrou apenas hematoma na panturrilha afetada. Exames mostram dosagem de plaquetas normal, Tempo de Protrombina (TP) normal e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) alargado. Foi solicitado o teste da mistura que não corrigiu o TTPA. Qual o diagnóstico mais provável?

- Hemofilia A.
- Intoxicação por cumarínico.
- Doença de von Willebrand.
- Anticorpo adquirido contra fator VIII.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES**

58 – Paciente de 78 anos, portador de mielodisplasia, hipertenso de longa data e diabético com controle regular dos fatores de risco, em uso crônico de aspirina, foi admitido no departamento de urgência queixando-se de sonolência, dispneia aos esforços, astenia, hiporexia e palidez cutânea. Após coleta de exames de rotina, foi identificado nível sérico de hemoglobina de 5,4 mg/dl. Solicitado internação e prescrito pelo emergencista hemotransfusão com 02 concentrados de hemácias. Seis horas após administração da segunda transfusão, o paciente evoluiu com taquidispneia intensa, hipoxemia com saturação arterial de oxigênio de 86%, crepitações difusas em todos os campos pulmonares examinados e pressão arterial de 158 x 90 mmHg. Radiografia de tórax revelou discreto aumento global da área cardíaca e infiltrado pulmonar difuso bilateral de predomínio peri-hilar sem derrame pleural e distribuição vascular preservada. Eletrocardiograma sem alterações em relação ao basal. Dosagem das troponinas negativas e peptídeo natriurético cerebral (BNP) inferior a 100 pg/ml. Paciente não apresentou melhora clínica após administração de vasodilatador venoso e de diuréticos. Em relação ao caso, o diagnóstico mais provável é:

- Síndrome da angústia respiratória do adulto.
- Edema agudo de pulmão hipertensivo.
- Sobrecarga circulatória associada à transfusão.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO**

59 – Cite o item abaixo que não é causa de doença hereditária da função plaquetária.

- Síndrome antifosfolípide.
- Doença de von Willebrand.
- Síndrome de Goulier.
- Trombastenia de Glanzmann.
- Os itens A e C estão corretos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 2)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**PRESIDENTE DUTRA – MA**

60 – Hemofilia A é a deficiência de qual fator de coagulação?

- Fator VIII.
- Fator V.
- Fator II.
- Fator IX.
- Fator X.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 2)



**UDI HOSPITAL – MA**

61 – Paciente em uso de dicumarínicos, quais exames devem ser usados para controle de coagulação?

- TPTA + INR.
- PTT + INR.
- TAP + INR.
- TPTA + INR.
- TC + TPTA.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**  
**LAURO VANDERLEI – PB**

62 – As hemofilias podem ser congênitas ou adquiridas. Sobre as hemofilias adquiridas, assinale a resposta ERRADA:

- Podem ser relacionadas às neoplasias e a doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus e S. de Sjögren.
- Medicamentos como as penicilinas também podem desencadear estas hemofilias.
- São as hemofilias mais comuns e já se iniciam na primeira infância.
- Nos adultos se manifestam como hemorragias súbitas, graves.
- Podem acometer também pele, tecido celular subcutâneo e músculos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL**  
**DE CAMPINA GRANDE – PB**

63 – Trombocitopenia, tempo de sangramento alargado, macroplaquetas e ausência de agregação plaquetária induzida pela ristocetina, com TP/AE/INR e TTPA normais, é um perfil laboratorial mais sugestivo da seguinte patologia:

- Trombastenia de Glanzmann.
- Púrpura de Bernard-Soulier.
- Doença de von Willebrand tipo I.

- Púrpura trombocitopênica imune.
- Púrpura trombocitopênica trombótica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO**  
**ESTADO DE PERNAMBUCO – PE**

64 – Em relação aos anticoagulantes e antiplaquetários, assinale a alternativa em que a medicação apresenta o mecanismo de ação INCORRETO:

- Dabigatrana/inibidor direto da trombina.
- Apixaban/inibidor direto da trombina.
- Rivaroxabana/inibidor direto do fator Xa.
- Ácido acetilsalicílico (AAS)/inibidor da agregação plaquetária.
- Varfarina/antagonista da vitamina K.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE CRICIÚMA – SC**

65 – A indicação de transfusão de concentrado de plaquetas em plaquetopenia é INCORRETA na seguinte situação:

- Plaquetopenia decorrente de quimioterapia.
- Plaquetopenia da transfusão maciça.
- Plaquetopenia na leucemia aguda.
- Plaquetopenia autoimune.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE COMUNITÁRIA**  
**DA REGIÃO DE CHAPECÓ – SC**

66 – O plasma fresco congelado tem sua melhor indicação na:

- Hipovolemia como expansor plasmático.
- Trombocitopenia causada pela heparina.
- Disfunção plaquetária com sangramento.
- Deficiência de fatores de coagulação.
- Associação ao uso de concentrado de hemácias.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL**  
**DO RIO DE JANEIRO – RJ**

67 – Menina, 4 anos, foi levada à emergência. O pai informa que a criança acordou com “manchas roxas no corpo e pintinhas vermelhas” no rosto, sem febre ou outros sintomas. Pouco antes de sair de casa, o nariz sangrou um pouco. Há 2 semanas apresentou “resfriado” com febre baixa e coriza que durou 3 dias. Não tem história de doença crônica, não faz uso de medicação rotineiramente e na história familiar há apenas hipertensão na avó materna. Vacinas em dia. Não frequenta escola. O exame mostrou petéquias em face e pés, equimoses no tronco, braços e pernas, sem outras alterações no exame físico. Hemograma: série vermelha e branca normais para idade e contagem de plaquetas de 13.000/mm<sup>3</sup>. A conduta mais adequada é:

- Transfundir plaquetas.
- Acompanhar a criança clínica e laboratorialmente.
- Indicar imunoglobulina humana intravenosa.
- Iniciar azatioprina.



**1 COMENTÁRIO** A mais relevante avaliação laboratorial na criança com púrpura trombocitopênica idiopática aguda é o hemograma completo com análise do esfregaço sanguíneo. A contagem de plaquetas é tipicamente baixa, mas as séries vermelha e branca estão normais. A púrpu-

ra trombocitopênica idiopática é o distúrbio hemorrágico adquirido mais frequente nesta faixa etária. Como vimos, cursa com plaquetopenia, mas não há alteração no coagulograma, isto é, tempo de protrombina normal e tempo parcial de tromboplastina normal. Resposta: letra D.

---



**2 COMENTÁRIO** O jeito mais fácil de guardar esta associação é o seguinte: a hemofilia A (primeira letra do alfabeto, logo, representa o fator que vem PRIMEIRO) é de-

corrente da deficiência de fator VIII; a hemofilia B (segunda letra do alfabeto, logo, representa o fator que vem DEPOIS) é decorrente da deficiência de fator IX. Resposta certa: letra A.

---



**3 COMENTÁRIO** A chamada *hemotransfusão maciça* pode ser definida como a troca da volemia por bolsas de hemácia num curto espaço de tempo (ex.: em um mesmo dia). Logo, é a isso que o enunciado está se referindo quando diz “infusão de concentrado de hemácias em alta velocidade e em grande quantidade”. Tal conduta, ainda que eventualmente necessária, sabidamente se associa a uma série de riscos! Uma das principais complicações descritas é a “coagulopatía transfusional”, decorrente do fato de nos concentrados de hemácia não haver plaquetas nem plasma (com fatores da coagulação) em quantidades suficientes para suprir a necessidade do ser humano. Assim, espera-se uma espécie de “trombocitopenia dilucional” na hemotransfusão maciça, bem como uma “coagulopatía dilucional”, o que pode justificar o surgimento de graves hemorragias (complicando a situação geralmente já crítica desses doentes). O *citrato* que é

utilizado como anticoagulante em bolsas de hemácias (o citrato quelata o cálcio, elemento indispensável para ativar a cascata de coagulação), pode provocar HIPOcalcemia aguda se infundido em grandes quantidades de forma rápida. Logo, a hipocalcemia e suas consequências nefastas (irritabilidade neuromuscular, com tetania, crise convulsiva e arritmias ventriculares) podem causar sérios prejuízos ao receptor de uma hemotransfusão maciça. O outro distúrbio eletrolítico que pode e costuma acometer esses doentes é a HIPERcalemia: o  $K^+$  tende a sair de dentro das hemácias estocadas, aumentando sua concentração no líquido que acompanha o concentrado de hemácias. A infusão de múltiplas bolsas em curto espaço de tempo pode provocar HIPERcalemia aguda grave, particularmente se o receptor possui disfunção renal. Distúrbios da magnesemia não são esperados. Resposta certa: D.



**4 COMENTÁRIO** Dentre as opções citadas, as únicas que cursariam com sangramento característico de alteração da hemostasia secundária (hematoma intramuscular), alargamento do PTTA e manutenção do TAP e da contagem de plaquetas seriam a hemofilia A e a “hemofilia adquirida” (anticorpos antifator VIII), já que tais alterações laboratoriais são típicas de alteração da via intrínseca. Quanto à hemofilia A, seria bastante improvável um diagnóstico aos 16 anos de idade, já que esses pacientes comumente se apresentam com hemartrose e hematomas difusos ainda na infância. Então, vamos analisar a nossa outra opção: O principal anticorpo é do tipo IgG contra o fator VIII, que causa

a hemofilia adquirida. Esta condição ocorre, principalmente, em 3 situações: pacientes lúpicos, hemofílicos A tratados com fator VIII e raramente no pós-operatório e em mulheres puérperas. Também foram descritos em alguns indivíduos com câncer. O que chama atenção é que o PTTA não responderá ao plasma, crioprecipitado ou fator VIII, porque o fator VIII exógeno também será inibido pelos anticorpos circulantes (exatamente como descrito: o “teste da mistura” - adição de plasma ao soro do paciente - não corrigiu o PTTA). O tratamento neste caso é ativar a cascata comum da coagulação de forma direta administrando complexo protrombínico. Resposta certa: D.



**5 COMENTÁRIO** TRALI ou LPART (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão) é uma complicação que ocorre em **até 6 horas** após a transfusão. Consiste na reação de anticorpos do plasma do doador contra leucócitos do receptor, que serão ativados e promoverão lesão do endotélio vascular pulmonar. A consequência será o edema pulmonar não cardiogênico. O quadro consiste em febre, calafrios, taquidispneia, cianose, hipotensão, infiltrados pulmonares, com risco de evolução para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. Letra A INCORRETA e B CORRETA. Essa reação não é exclusiva da transfusão de concentrado de hemácias, uma vez que

o plasma onde estão localizados os antígenos do doador é parcela do concentrado de plaquetas, hemácias. Letra C INCORRETA. Diante da incompatibilidade do tipo ABO, devemos interromper a transfusão imediatamente, hidratar vigorosamente o paciente visando prevenir o dano renal. O sangue do paciente e da bolsa devem ser retestados. Letra D INCORRETA. Pacientes que costumam fazer reação febril não hemolítica devem receber concentrado de hemácias leucodepletado, uma vez que essa reação envolve aloimunização contra antígenos HLA de leucócitos do doador ou produção de citocinas por esses leucócitos.



**6 COMENTÁRIO** Os cumarínicos (anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K) têm seu efeito anticoagulante avaliado pelo exame chamado *Tempo e Atividade de Protrombina* (TAP), padronizando o resultado através do INR (*International Normalized Ratio*). Lembre-se de que

o TAP/INR avalia a via *extrínseca* da coagulação (cujos fatores envolvidos são os principais “alvos” dos cumarínicos). Cabe lembrar que a anticoagulação com heparina não fracionada tem seu efeito mensurado pelo PTTA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada). Resposta certa: C.

---

**39 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Púrpura Trombocitopênica Imunológica (Trombocitopenia Imune Primária OU Púrpura Trombocitopênica autoimune).*

.....

**7 COMENTÁRIO** A causa mais comum de trombocitopenia aguda em criança com bom estado geral é a *Púrpura Trombocitopênica Idiopática* (ou púrpura trombocitopênica “imune”), a famosa PTI. O quadro clínico clássico, descrito no enunciado, é de uma criança previamente saudável que, subitamente, apresenta equimoses e petéquias acompanhadas ou não de sangramento nasal espontâneo ou de mucosa oral (sangramento “superficial” - padrão de disfunção da

hemostasia primária). Geralmente há relato de doença viral recente, como uma IVAS inespecífica. Acredita-se que este último fator possa ser o estopim para o surgimento de PTI em indivíduos geneticamente predispostos: o mecanismo mais provável seria o *mimetismo molecular* entre antígenos virais e antígenos plaquetários, “enganando” o sistema imune de pacientes que têm algum tipo de disfunção na tolerância imunológica.

---



**8 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas da questão: A) Uma história familiar claramente positiva só é encontrada em 70% dos casos (correta). B) Os primeiros sinais das hemofilias graves (níveis plasmáticos dos fatores VIII ou IX menores que 1%) costumam surgir quando a criança começa a andar (manifestações clínicas aparecem até os 2-3 anos), sendo as hemartroses de grandes articulações (hemorragias intra-articulares) as primeiras manifestações, sendo mais comumente observada nos joelhos (correta). C) A hemofilia pode ser leve (níveis plasmáticos de fator VIII ou IX em torno de 5-30%), moderada (níveis plasmáticos de fator VIII ou IX entre 1-5%) e grave (níveis plasmáticos de fator VIII ou IX menores que 1%). Quanto

menor a concentração dos fatores de coagulação mais precocemente a doença se manifesta, e mais grave são as manifestações hemorrágicas, variando de sangramentos espontâneos frequentes e hemartroses nos casos graves, até a ocorrência de sangramentos apenas após grandes traumas nos casos leves (correta). D) Como as hemofilias ocorrem por deficiência de fatores de coagulação da via INTRÍNSECA, observaremos um PTT prolongado, e não o TAP (incorreta). E) Uma das manifestações clínicas que podem ser observadas em pacientes com hemofilia grave é o aparecimento de sangramento espontâneo do SNC, o qual deve ser imediatamente tratado com a reposição de fatores de coagulação (correta). Resposta: letra D.



**9 COMENTÁRIO** Vamos lembrar quais doenças - por força de lei - devem ser obrigatoriamente testadas no sangue doado aqui no Brasil? Sífilis, doença de Chagas, HIV, HTLV I e II, hepatites B e C. Citomegalovirose também pode ser transmitida através da transfusão, mas será testada apenas em situações especiais (ex.:

quando os receptores da transfusão forem receptores de transplante de órgãos com IgG anti-CMV negativo, ou então um RN de mãe sabidamente IgG anti-CMV negativo). Raciocínio semelhante vale para malária, para a qual a testagem ficará restrita às áreas endêmicas. Resposta: B.

---



**10 COMENTÁRIO** O mecanismo anticoagulante das heparinas é explicado pela ação catalítica que estas substâncias exercem na ligação entre a antitrombina e fatores de coagulação como a trombina (fator IIa) e o fator X ativado (fator Xa). A velocidade dessas reações aumen-

ta em cerca de 1.000 vezes na presença de heparina, logo, estamos falando de um poderoso anticoagulante! As Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM), como a enoxaparina, inibem preferencialmente o fator Xa. Resposta certa: D.

---



**11 COMENTÁRIO** As *síndromes de inibidores adquiridos da coagulação* são condições mediadas por autoanticorpos que inibem ou aumentam o *clearance* de fatores da coagulação específicos, manifestando-se como distúrbios hemorrágicos graves. Basicamente qualquer fator da coagulação (tanto da via intrínseca quanto da via extrínseca) pode ser “alvo” de um desses autoanticorpos. A entidade mais comum dentro deste grupo é a síndrome antifator VIII, também chamada de “hemofilia A adquirida”. Trata-se de uma entidade raríssima, com incidência estimada em torno de 1 caso para cada 1 milhão de pessoas. Na imensa maioria das vezes, ela aparece em indivíduos com mais de 50 anos de idade, exceção feita aos raros casos desencadeados no período gestacional ou puerpério. Existe nítida associação com neoplasias subjacentes (situação em que a

hemofilia A adquirida representa uma síndrome paraneoplásica - não foi relatada uma associação consistente com qualquer tumor específico), doenças autoimunes como LES, AR e Sjögren, bem como, eventualmente, com o uso de certas medicações (ex.: penicilina, sulfonamidas e fenitoína). O quadro clínico se caracteriza pela ocorrência de sangramentos geralmente GRAVES, que não raro constituem verdadeiras emergências médicas. Os hematomas profundos (ex.: hematomas musculares dissecantes, equimoses cutâneas extensas) representam achados clássicos desta condição. Ora, as hemofilias mais frequentes são as hemofilias congênitas, com incidência de 1 caso para cada 10.000 nascidos vivos (hemofilia A) e 1 caso para cada 100.000 nascidos vivos (hemofilia B). As formas congênitas, evidentemente, se manifestam desde a infância. Resposta certa: C.



**12 COMENTÁRIO** Uma relação entre o PTTa do paciente e o PTTa do controle  $\geq 1,5$  indica alargamento do PTTa do paciente. Logo, nosso amigo tem o PTTa alterado (A e C erradas), sendo necessário investigar melhor este achado. Sabemos que o PTTa avalia a eficiência da via intrínseca da coagulação. Ora, então, antes de mais nada, deveremos procurar por algum distúrbio da via intrínseca, sendo o mais comum as hemofilias (tipo A = deficiência de

fator VIII; tipo B = deficiência de fator IX) - letra D certa. As hepatopatias, por cursarem com prejuízo à síntese de fatores da coagulação, afetam prioritariamente a via extrínseca da coagulação, medida pelo TAP (Tempo e Atividade de Protrombina). Uma atividade de protrombina superior a 70% é considerada normal, portanto, tal exame está inalterado em nosso paciente (E errada). Resposta certa: D.



**13 COMENTÁRIO** Numa “hemotransfusão maciça” (> 8-10 bolsas de hemácia em 24h) múltiplas complicações diretamente relacionadas ao procedimento podem aparecer. A principal é a *coagulopatía*, explicada pelos seguintes fatores: (1) trombocitopenia de diluição, haja vista que as bolsas de hemácia não contêm plaquetas, (2) diluição dos fatores de coagulação, haja vista que o volume de plasma e, conseqüentemente, o conteúdo de fatores de coagulação nas bolsas de hemácias é muito reduzido. Outras hipóteses para explicar a diátese hemor-

rágica que apareceu nesta paciente é a CIVD, que surge como complicação pós-operatória de uma grande cirurgia. Quanto maior a quantidade de bolsas transfundidas, maior a chance de reação hemolítica ao sangue administrado. Se tal reação for grave (ex.: incompatibilidade ABO por erro do laboratório), o paciente pode ficar grave e evoluir com CIVD, o que explicaria também o sangramento, como vimos. Vale dizer que “uremia” é uma causa possível de sangramento, porém, não há relação direta entre hemotransfusão maciça e uremia. Melhor resposta: B.



**14 COMENTÁRIO** Este é um dos temas de hematologia mais cobrados nas provas de residência médica! Diante de um paciente jovem que apresenta sangramento mucocutâneo, com plaquetopenia severa, sem outras anormalidades no hemograma, cujo aspirado de MO mostra apenas hiperplasia do setor megacariocítico, temos como diagnóstico a **Púrpura Trombocitopênica Imune**

(PTI). Neste contexto, o tratamento inicial destes pacientes consiste no uso de corticoides sistêmicos (prednisona 1 mg/kg); no caso de ausência de resposta ao uso de corticoides ou recaída após a sua suspensão, existem diversas alternativas: imunoglobulina IV, esplenectomia, rituximabe e associação com imunossupressores. Alternativa correta: letra A.



**15 COMENTÁRIO** A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) ocorre geralmente em mulheres adultas, com quadro inicial de dor abdominal, náuseas e vômitos que evolui para anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e manifestações neurológicas (os 3 achados mais comuns). A lesão renal é rara e não costuma ser grave. Os 5 critérios diagnósticos são: anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia, manifestações neurológicas, insuficiência renal aguda e febre, dentre os quais a paciente apresenta três. A quimioterapia poderia justificar a plaquetopenia (por supressão da trombopoiese), porém, a neutropenia febril não serviria como resposta, assim

como a ITU, pois não justificam a presença de hemácias fragmentadas (anemia hemolítica microangiopática). Uma curiosidade é a gencitabina, droga bastante usada na QT do Ca de pâncreas, associada à PTT, nos ajudando, assim, a fechar esta como principal hipótese diagnóstica. Para confirmar o diagnóstico de PTT podemos recorrer à biópsia (pele, gengiva e medula óssea), que demonstra os clássicos depósitos hialinos subendoteliais em 50% dos casos. Embora não seja realizada de rotina, a dosagem de uma protease chamada ADAMTS-13, responsável pela clivagem do FvWB, poderia ajudar no diagnóstico. Dessa forma, resposta: opção A.



**16 COMENTÁRIO** O surgimento espontâneo de um *hematoma dissecante profundo* (hematoma muscular extenso não ocasionado por trauma local), num paciente adulto sem história prévia de diátese hemorrágica, deve nos fazer suspeitar da presença de um “inibidor circulante de fatores da coagulação” (um quadro chamado por alguns de “hemofilia adquirida”). Estatisticamente, a forma mais comum deste problema é o surgimento de **autoanticorpos (IgG) antifator VIII** (“hemofilia A adquirida”), os quais podem aparecer no contexto de uma síndrome paraneoplásica, entre outras circunstâncias (ex.: puerpério, LES, imunodeficiências). Seja qual for a causa, tal como acontece nas hemofilias, o PTTa encontra-se alargado e o TAP normal, revelando a existência de um distúrbio na via intrínseca da coagulação (envolvendo, portanto, uma baixa atividade de fator VIII ou fator IX). Porém, diferentemente das

hemofilias, a mistura do plasma do paciente com plasma de doador na proporção 1:1 não corrige o prolongamento do PTTa, mostrando que, na realidade, não se trata exatamente de uma deficiência quantitativa de fator VIII ou fator IX, e sim da presença de um inibidor circulante de um ou mais desses fatores! Entenda: se fosse deficiência, o referido teste de mistura *normalizaria* o PTTa, pois a via intrínseca requer menos de 50% da atividade de seus fatores para poder coagular o sangue normalmente. Quando a mistura não normaliza o PTTa, isso quer dizer que o autoanticorpo presente no plasma do paciente *inibiu também* os fatores de coagulação presentes no plasma do doador! Os testes de função plaquetária encontram-se obviamente normais, pois o problema não está nas plaquetas nem tampouco no fator de von Willebrand (A, C e D erradas). Resposta certa: A.



**17 COMENTÁRIO** Paciente jovem, com história de epistaxe recorrente desde a infância, apresentando episódio de *menorragia* durante a menarca (primeira menstruação). Temos elementos mais do que suficientes para considerar a hipótese de um distúrbio hereditário da hemostasia primária (sangramento mucocutâneo), lembrando que a principal patologia dentro deste grupo, estatisticamente falando, é a *doença de von Willebrand*. A telangiectasia hemorrágica hereditária (síndrome de Rendu-Weber-Osler) é uma síndrome multissistêmica que apresenta diversos comemorativos adicionais (ex.: sangramento gastrointestinal, anemia importante, hipertensão pulmonar, malformações arteriovenosas, entre outros), não sendo uma hipótese consistente para o caso. Vejamos, então, se os exames são compatíveis com doença de von Willebrand. Há uma plaquetopenia muito discre-

ta (o limite inferior da normalidade é  $150.000/\text{mm}^3$ ), de modo que a baixa de plaquetas que a paciente apresenta jamais justificaria um distúrbio clinicamente tão importante da hemostasia primária! As provas para avaliação de *screening* das vias extrínseca e intrínseca da coagulação são normais (TAP/INR e PTT/relação, respectivamente), logo, afastamos trombocitopenia importante (plaquetopenia imune) e distúrbios da coagulação (hemofilia), o que só reforça a hipótese de doença de von Willebrand. O tempo de sangramento ajudaria, pois, com certeza, vai estar bastante aumentado nessa paciente (confirmando a disfunção da hemostasia primária). Exames mais específicos, então, encontram-se justificados, como a dosagem do antígeno de vWB (teste quantitativo) e o teste da ristocetina, que mede a atividade do fvWB (teste qualitativo ou funcional). Resposta certa: A.



**18 COMENTÁRIO** Vamos lembrar a quais classes pertencem os diferentes fármacos listados e seus respectivos mecanismos de ação: • Aspirina: inibe a enzima cicloxigenase de maneira irreversível, reduzindo a produção de tromboxano A2, um estimulador da agregação plaquetária. • Enoxaparina: pertence ao grupo das heparinas de baixo peso molecular e age como um inibidor indireto da trombina, através do aumento de afinidade desta molécula pela antitrombina III. • Dabigatran: age inibindo diretamente a trombina. • Prasugrel: assim como o clopidogrel, age bloqueando de maneira irreversível o receptor plaquetário

P2Y12, o que caracteriza o grupo dos tienopiridínicos. • Ticagrelor: também bloqueia o receptor plaquetário P2Y12, porém de maneira reversível, pertencendo ao grupo dos não tienopiridínicos. • Abciximabe: pertence ao grupo dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, e atuam na via final da agregação plaquetária. • Rivaroxabana: age inibindo diretamente o fator X ativado. • Varfarina: consiste em uma antagonista da vitamina K, reduzindo dessa forma a produção dos fatores de coagulação vitamina K dependentes. Fazendo a correlação entre as colunas, chegamos à resposta da questão: letra B.



**19 COMENTÁRIO** A história se apresenta no início com uma manifestação neurológica inespecífica — cefaleia — sem nenhum sinal de localização ou exame de imagem que identifique uma causa para esta queixa. Ao longo do enunciado, a gravidade aumenta com a presença de uma crise convulsiva e febre. Logo, somos obrigados a descartar uma infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) e, por isso, foi iniciada a antibioticoterapia empírica. Porém, vai ficando claro que a doença de base não é exatamente neurológica, mas hematológica! Observe os achados laboratoriais: anemia hemolítica (reticulocitose e LDH elevada) com ESQUIZÓCITOS circulantes e trombocitopenia — *isso nos lembra de algo?* Sim! A presença de esquizócitos nos aponta para o diagnósti-

co de anemia hemolítica microangiopática. As hemácias estão sendo destruídas ao “colidirem” contra trombos em pequenos vasos, e estes trombos estão consumindo plaquetas. Nesse caso, duas doenças devem ser lembradas: a Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) e a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU). Apesar do acometimento renal ser típico da SHU, ele também pode ocorrer na PTT. E, pela idade adulta, e o acometimento neurológico, o quadro acaba se tornando muito mais sugestivo de PTT. Como tratar? Plaquetas nem pensar, já que estão sendo consumidas e alimentarão o trombo! Nesse caso, o grande tratamento é a plasmaférese, tratamento que foi capaz de reduzir significativamente a mortalidade por esta condição. Resposta: B.



**20 COMENTÁRIO** Questão sobre transfusão de hemocomponentes. Vamos às alternativas: - “Concentrado de hemácias filtradas (ou leucorreduzidas): indicação para a prevenção de reações a componentes leucocitários”. Um dos objetivos é evitar a aloimunização de pacientes cronicamente transfundidos e potenciais receptores (ou receptores prévios) de órgãos sólidos ou medula óssea. Outra finalidade é evitar reações transfusionais febris não hemolíticas quando estas já ocorreram, além de diminuir os riscos da transfusão para receptores CMV negativos a partir de doadores CMV positivos. - “Plasma fresco: indicação em casos de coagulação intravascular disseminada”. Nos casos de CIVD temos consumo dos fatores da coagulação e, por isso, o plasma fresco congelado, que contém TODOS os fatores da coagulação, está indicado. Uma alternativa na CIVD com benefício de menor volume infundido é o *crioprecipitado* para reposição do fibrinogênio. - “Concentrado de hemácias irradiadas: indicação para a redução do risco de doença ‘enxerto contra hospedeiro’”. A doença tem risco de ocorrer em imunossuprimidos ou doadores familiares do receptor.

A irradiação tem o objetivo de eliminar os linfócitos T do doador. - “Concentrado de plaquetas: contraindicação na síndrome ‘hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas’”, ou seja, Síndrome HELLP. Essa síndrome ocorre na gestação, sobretudo em mulheres com pré-eclâmpsia entre 28-36 semanas, cuja fisiopatogenia é incerta. A apresentação clínica mais comum é dor abdominal em epigástrio ou hipocôndrio direito associada a náuseas, vômitos e mal-estar. Hipertensão e proteinúria estão presentes em 85% dos casos. A transfusão apenas está indicada quando ocorrer sangramento excessivo. Do contrário, o tratamento é de suporte e avaliação da indução do parto. Existe um risco teórico das plaquetas propiciarem a formação de novos trombos ou agravarem os já existentes. - “Concentrado de hemácias lavadas: indicação para a prevenção de reações às proteínas plasmáticas”. A prevenção ocorre ao retirar o plasma e, assim, as proteínas plasmáticas. As indicações estão relacionadas a reações alérgicas à transfusão ou pacientes com deficiência de IgA sem doadores também com deficiência. Dessa forma, alternativa C: CORRETA.



**21 COMENTÁRIO** A doença de von Willebrand e a trombostenia de Glanzmann são causas hereditárias de distúrbio na função plaquetária. Na primeira, as plaquetas não se aderem ao subendotélio por conta da carência ou defeito do FvWb, e na segunda, as plaquetas não se agregam por conta de uma deficiência de glicoproteína IIb/IIIa. A síndrome antifosfolípide é na verdade uma TROMBOFILIA adquirida (cursa com trombose, e não sangramento por disfunção plaquetária). Trata-se de uma consequência

da presença de autoanticorpos antifosfolípídeos, como anticardiolipina e anticoagulante lúpico, entre outros. A *síndrome de Goulier* não existe. A síndrome de Bernard-SOULIER é que é uma plaquetopatia congênita! O autor fez uma “pegadinha do Mallandro” aqui (Rá, ieié!). Vale dizer que *Goulier* é uma belíssima estação de esqui localizada no lado Francês dos Pirineus. Vai ver que depois da prova do HGG o autor dessa questão tirou umas férias por lá! Resposta certa: E.

---



**22 COMENTÁRIO** O quadro do paciente é compatível com TRALI ou LPART (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão), complicação que ocorre em até **6 horas** após a transfusão. Consiste na reação de anticorpos do plasma do doador contra leucócitos do receptor, que serão ativados e promoverão lesão do endotélio vascular pulmonar. A consequência será o edema pulmonar não cardiogênico. O quadro consiste em febre, calafrios, taquidispneia, cianose, hipotensão e infiltrados pulmonares, com risco de evolução para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. A reação hemolítica na incompatibilidade por ABO é aguda, ocorrendo logo

no **início** da transfusão, havendo hemólise intravascular intensa. Ocorrem manifestações como febre, taquidispneia, taquicardia, com potencial para evolução, para choque e insuficiência renal aguda. As reações alérgicas costumam cursar com manifestações que variam desde prurido e urticária até choque anafilático, e são devidas a uma resposta alérgica ao PLASMA presente no hemoderivado transfundido. A reação febril não hemolítica por contaminação bacteriana pode manifestar-se com febre, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão e choque. Assim, vemos que a resposta para a questão está na letra D.



**23 COMENTÁRIO** A protamina é um antídoto que se liga imediatamente à heparina, impedindo sua ação. A dose de protamina é feita com a seguinte premissa:

1 mg de protamina vai antagonizar 100 U de HNF, portanto, um paciente que sangrou imediatamente após um *bolus* de 5.000 U de HNF necessitará de 50 mg de protamina.

---



**24 COMENTÁRIO** TAP e PTT normais falam contra um distúrbio da coagulação, ao passo que trombocitopenia, TS alargado e ausência de resposta à ristocetina na agregometria plaquetária falam a favor de um distúrbio da hemostasia primária. Ora, todas as opções de resposta citam distúrbios da hemostasia primária. Então, vamos lá: (1) na *trombastenia de Glanzmann* há uma deficiência de GP IIb/IIIa, e por isso as plaquetas não se agregam adequadamente. A contagem plaquetária, no entanto, encontra-se NORMAL nessa doença; (2) na *doença de von Willebrand tipo I* (forma mais comum, responsável por 80% dos casos, em que os níveis do FvWb encontram-se reduzidos em cerca de 50%) espera-se caracteristicamente a ocorrência de alargamento do PTT! Apesar de a doença de von Willebrand ser uma desordem da hemostasia primária - já que o FvWb é importante para a adesão das plaquetas ao endotélio exposto - sabemos que coexiste uma diminuição dos níveis do fator VIII da coagulação, devido à maior degradação enzimática deste

último (a queda do fator VIII, no entanto, não é grave o suficiente para causar uma diátese hemorrágica com padrão de defeito da hemostasia secundária). Na PTI existe trombocitopenia (imunomediada) e circulação de macroplaquetas no sangue periférico (resposta medular com liberação de plaquetas jovens), porém, não há distúrbio funcional das plaquetas! Isso quer dizer que testes como o da ristocetina são por definição NORMAIS na PTI. Na PTT espera-se uma pêntrade clinicolaboratorial: (1) plaquetopenia, (2) anemia hemolítica microangiopática, (3) febre, (4) insuficiência renal aguda, (5) encefalopatia. Enfim, na *doença de Bernard-Soulier* há uma deficiência genética de GP Ib (proteína da superfície plaquetária responsável pela ligação das plaquetas ao fator de von Willebrand durante o processo de adesão plaquetária). As plaquetas circulantes têm aspecto caracteristicamente “linfocitoide” ou “gigante”, e a resposta a testes funcionais (como o da ristocetina) encontra-se comprometida. Resposta certa: B.



**25 COMENTÁRIO** Temos uma paciente que se apresenta com anemia hemolítica microangiopática (anemia + fragmentação eritrocitária) associada à plaquetopenia e manifestações neurológicas, o que sempre deve levantar a suspeita de Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). Mas você pode se perguntar: “A PTT não é caracterizada por uma pêntade, composta por febre e insuficiência renal aguda associadas às manifestações citadas ante-

riormente?”. Esta pêntade clínica só é vista em 40% dos pacientes, sendo a associação de anemia microangiopática + plaquetopenia + manifestações neurológicas a apresentação mais comumente observada. Por mais que atualmente a Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) e a púrpura trombocitopênica trombótica sejam consideradas doenças “irmãs”, a presença de manifestações neurológicas aponta o diagnóstico para PTT. Alternativa C correta.



**26 COMENTÁRIO** Na lavagem das hemácias é retirado o plasma sobrenadante do concentrado, estando indicada nos casos de pacientes com história de alergia às proteínas plasmáticas (ex.: reação anafilática transfusional prévia) ou deficiência de IgA (estes indivíduos geralmente têm anticorpos IgE anti-IgA em seu soro). A irradiação inativa os linfócitos T do concentrado de hemácias, sendo reservada aos casos de pacientes imunodeprimidos e aos que recebem sangue de familiares, visando prevenir a “doença enxerto-versus-hospedeiro transfusional”. A leu-

codepleção consiste na retirada dos leucócitos (passando o concentrado de hemácias em um filtro especial), sendo uma técnica aplicada quando os indivíduos costumam fazer reação febril não hemolítica após a transfusão, sendo também usada para prevenir aloimunização (contra o HLA) em pacientes politransfundidos (ex.: portadores de doenças hematológicas crônicas, pois a aloimunização contra o HLA acarreta resistência à transfusão de plaquetas no futuro, caso esta venha a ser necessária). Resposta: letra C.



**27 COMENTÁRIO** Estamos diante de um caso clássico de PTI (“plaquetopenia e mais nada”), sendo interrogada a conduta terapêutica. A maioria das referências, como a Sociedade Americana de Hematologia, indica que o tratamento deve ser iniciado com contagem plaquetária  $< 30 \text{ mil/mm}^3$ , na presença de sangramento mucoso (“úmido”), ou com contagem plaquetária  $< 20 \text{ mil/mm}^3$ , independente de sangramento. Algumas referências apontam que, no adulto, o tratamento já deve ser iniciado quando a contagem plaquetária for  $< 50 \text{ mil/mm}^3$ , na presença de sangramento. Já o Consenso Britânico valoriza a clínica do paciente, tratando apenas quando houver sangramentos, independente da plaquetometria. Ou seja, não há dúvida de que esta pa-

ciente tem indicação de tratamento. *Mas qual é a droga indicada?* O tratamento de escolha (quanto a isso não há dúvida) é o corticoide: prednisona  $1\text{-}2 \text{ mg/kg/dia}$  durante 2 a 6 semanas, com redução paulatina da dose ao final desse período. Cerca de 70% dos pacientes respondem bem ao corticoide (mantêm plaquetometria  $> 50 \text{ mil/mm}^3$  após 2-4 semanas de uso). Para o paciente ser considerado em remissão completa, deve manter plaquetometria  $> 150 \text{ mil/mm}^3$  durante pelo menos 6 meses. Imunoglobulina é reservada a sangramentos graves e a reposição de plaquetas deve ser usada apenas em último caso, quando houver um sangramento grave e ameaçador à vida do paciente. Já a plasmaférese é tratamento preconizado para PTT e não PTI. Gabarito: letra C.



**28 COMENTÁRIO** Criança que nos relembra o mantra de aula: ele tem “plaquetopenia e mais nada”, ou seja, sua hipótese diagnóstica principal é Púrpura Trombocitopênica Imune Idiopática (PTI). A conduta para esses casos, em crianças sem sangramentos graves (ou seja, apenas a cutâneos e pouco expressivos), e sem fatores de risco para

sangramento grave, é EXPECTANTE! Que fatores de risco seriam esses? Plaquetometria menor que 10.000/ml com sangramento cutâneo extenso ou menor que 20.000/ml com sangramento mucoso e condições que aumentam a chance de hemorragia, independentemente da contagem plaquetária (TCE recente, procedimento invasivo). Resposta: A.

---



### 13 QUESTÃO

**GABARITO UNIFESP:** *TP expresso em RNI (OU Tempo de Protrombina OU Razão Normalizada Internacional OU RNI OU INR).*

**GABARITO PÓS UNIFESP:** *TP expresso em RNI; OU Tempo de Protrombina; OU Razão Normalizada Internacional; OU RNI; OU INR; OU tempo de atividade de protrombina.*

**29 COMENTÁRIO** Este paciente apresenta sinais e sintomas sugestivos de um distúrbio da coagulação (sangramento “profundo”, acometendo órgãos internos e o tecido subcutâneo). Como se trata de um usuário crônico de varfarina, a principal hipótese diagnóstica - até prova em contrário - deve ser o **acidente cumarínico**, isto é: por algum motivo que ainda não identificamos ele pode ter se intoxicado com a medicação. Mesmo que a história prévia seja de um acompanhamento “perfeito” da anticoagulação farmacológica, nada impede que a qualquer momento um usuário crônico de cumarínicos seja intoxicado por

essas drogas, até porque, como todos sabem, a varfarina é uma medicação que interage com diversos outros tipos de medicamentos, além de depender de uma dieta com conteúdo rigorosamente constante de vitamina K. A varfarina é um inibidor da vitamina K, e por isso seu efeito é a redução na atividade dos fatores de coagulação “vitamina K dependentes” (II, VII, IX e X). A queda na atividade dos referidos fatores compromete o funcionamento da *via extrínseca* da coagulação, uma via que pode ser medida pelo TAP/INR. Logo, este é o principal exame que temos que avaliar neste paciente.



**30 COMENTÁRIO** Na *Púrpura Trombocitopênica Imunológica* (PTI), o mecanismo causal da plaquetopenia é a opsonização da superfície plaquetária por autoanticorpos, com remoção esplênica acelerada das plaquetas em circulação. Vale dizer que o autoantígeno contra o qual os autoanticorpos da PTI geralmente se dirigem é compartilhado pela imensa maioria dos seres humanos, isto é, não se trata de uma exclusividade do paciente vitimado pela doença. Por este simples motivo, fica claro qual é o grande problema da transfusão de plaquetas exógenas na PTI: quando tais plaquetas adentrarem a circulação do paciente, serão imediata-

mente reconhecidas e opsonizadas, sofrendo, também, destruição acelerada no baço! Logo, daremos plaquetas no contexto da PTI somente em último caso - pacientes com sangramento agudo grave ameaçador à vida. Nesta situação não se espera que a contagem plaquetária aumente, porém, mesmo que as plaquetas doadas sejam imediatamente opsonizadas, é possível que uma parcela delas consiga participar das reações de hemostasia (tão necessárias neste contexto). De outro modo (ex.: paciente com PTI sem hemorragia grave), a transfusão plaquetária é absolutamente ineficaz e não eleva a plaquetometria. Resposta certa: D.



**31 COMENTÁRIO** A reação transfusional *anafilática* geralmente ocorre de poucos segundos a poucos minutos após o início da transfusão, manifestando-se clinicamente com hipotensão arterial, insuficiência respiratória e angioedema. A sua ocorrência implica na

suspensão imediata da transfusão, administração de volume e adrenalina, além de cuidados com via aérea e suporte hemodinâmico. As demais complicações citadas costumam se apresentar mais tardiamente. Resposta: alternativa E.

---



**32 COMENTÁRIO** A Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT, em inglês, ou TIH, em português) é uma forma de sensibilização à heparina caracterizada pelo desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra o complexo “heparina-fator 4 plaquetário (PF4)”. Tais complexos se localizam na superfície das plaquetas, e os anticorpos, ao se ligarem a eles, induzem ativação plaquetária, justificando dois eventos: (1) trombocitopenia de consumo; (2) hipercoagulabilidade. Um dos principais problemas da HIT, portanto, é a TROMBOSE (que pode ser tanto venosa

quanto arterial) - B correta (gabarito). Devido a este risco, o tratamento consiste na suspensão da heparina e utilização de um anticoagulante alternativo. Quanto às demais assertivas, foram consideradas incorretas pois: - O risco é de TIH é maior com o uso de heparina não fracionada, quando comparada à heparina de baixo peso molecular. - A queda de plaquetas geralmente ocorre entre 5 e 14 dias após o início da terapia com heparina; - A plaquetopenia não costuma ser grave e muito raramente chega a níveis inferiores a 20.000/mm<sup>3</sup>.



**33 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas separadamente: A) Apesar da reação transfusional febril não hemolítica ser a mais comum, sendo apenas recomendado o uso de antitérmicos, sempre que estivermos diante de um paciente que evolui com febre durante a hemotransfusão devemos suspender temporariamente a transfusão e observar o quadro do paciente, já que a reação por incompatibilidade ABO tem evolução bem mais dramática (CORRETA). B) A dispneia durante infusão lenta de sangue (a qual é preconizada para pacientes nefropatas e cardiopatas, justamente para reduzir o risco de hipervolemia), principalmente quando associada à febre, hipotensão e cianose, geralmente denota a presença de

reação hemolítica grave ou ainda presença da chamada TRALI (Lesão Pulmonar Aguda Relacionada à Transfusão) - INCORRETA. C) A sepse relacionada à transfusão geralmente cursa com febre, calafrios, taquicardia e hipotensão arterial, que ocorrem aproximadamente 30 minutos após o fim da transfusão. A presença de urticária, prurido, broncoespasmo é compatível com reação anafilática (INCORRETA). D) A irradiação de hemocomponentes não é feita de rotina, estando indicada visando a redução da ocorrência de “doença enxerto-versus-hospedeiro transfusional”, uma condição típica do paciente imunodeprimido (ex.: pós-transplante de células hematopoiéticas) - INCORRETA. Alternativa A correta.



**34 COMENTÁRIO** A “fase plaquetária” da coagulação corresponde à hemostasia primária. Os distúrbios da hemostasia primária podem ser causados por plaquetopenia, porém, eventualmente o que acontece é alguma alteração funcional das plaquetas, o que acarreta sangramento mesmo com plaquetometria normal. Logo, entre as

letras A e B, o exame mais sensível e, por conseguinte, mais “abrangente” está na letra A. Os exames das letras C e D medem eventos posteriores à “fase plaquetária” da coagulação (hemostasia secundária). Logo, não se prestam ao que está sendo pedido pelo enunciado. Resposta certa: A.

---



**35 COMENTÁRIO** Questão direta. O apixaban (*eliquis*) é um inibidor direto do fator Xa, assim como o rivaroxabana. As demais associações estão corretas. Resposta certa: B.

---



**36 COMENTÁRIO** Eis aqui a apresentação clássica de uma PTI *infantil* ou *aguda* (Púrpura Trombocitopênica Imune – uma doença autoimune essencialmente caracterizada pelo surgimento de autoanticorpos antiplaquetas): criança com idade entre 1 a 4 anos que iniciou quadro súbito de petéquias e/ou equimose, sem outras alterações ao exame físico. Geralmente existe história de infecção viral precedendo o quadro, e a única alteração laboratorial é a plaquetopenia (que pode ser grave, abaixo de 20.000/ml, como na questão). As demais opções trazem diagnósticos

diferenciais da PTI que podem ser facilmente descartados neste caso: (1) na púrpura de Henoch-Schönlein — a vasculite mais comum da infância — não ocorre plaquetopenia; (2) na doença de von Willebrand geralmente não há plaquetopenia (mas pode haver) e não há relação com infecção viral prévia. De qualquer forma, nesta condição espera-se um PTT alargado; (3) na LMA costuma haver anemia associada à plaquetopenia, sendo a leucometria normal, aumentada ou reduzida, podendo-se notar a presença de blastos na circulação periférica. Resposta certa: D.



**37 COMENTÁRIO** Anemia hemolítica microangiopática (identificada pela presença de *esquizócitos* – ou fragmentos de hemácias – no sangue periférico), insuficiência renal aguda e plaquetopenia, são achados que, em conjunto, nos fazem pensar no diagnóstico de Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU - uma síndrome de trombose glomerular). Na SHU, o processo trombótico microvascular está restrito aos capilares glomerulares, não ocorrendo em outras partes do corpo. Todavia, existe

uma entidade onde a microtrombose capilar afeta os rins e diversos outros órgãos e tecidos, particularmente o SNC: é a **Púrpura Trombocitopênica Trombótica** (PTT), que se caracteriza pela associação de febre + encefalopatia à tríade já descrita da SHU. Lembre-se de que o tratamento de primeira linha é a plasmaférese (que mudou a história natural dessa gravíssima doença), e a transfusão de plaquetas é formalmente contraindicada (pois pode agravar a microtrombose vascular). Resposta certa: C.



**38 COMENTÁRIO** A reserva de hemocomponentes, para ser confirmada, precisa mostrar que aquela amostra é segura ao receptor e, portanto, passar por três grandes etapas: (1) tipagem ABO e RhD, (2) rastreio de autoanticorpos e (3) prova cruzada, ou seja, as três “camadas de segurança” básicas necessárias antes de todo procedimento transfusional. Resposta: B.

---

**39 COMENTÁRIO** Vamos avaliar cada alternativa?

A - Testes laboratoriais de ROTINA NÃO têm valor na avaliação pré-operatória. Porém, os mesmos têm utilidade em alguns casos específicos - INCORRETA. Isso é verdade, especialmente para os pacientes com história ou exame clínico sugerindo sangramento anormal, história familiar positiva para coagulopatias, quando não se consegue coletar uma história confiável e, para algumas referências, devem ser realizados também para procedimentos maiores.

B - As hemofilias são distúrbios da coagulação de caráter hereditário, com herança ligada ao sexo (cromossoma X), sendo, portanto, muito mais prevalentes no sexo masculino - INCORRETA. Na hemofilia A, o defeito consiste em uma atividade muito baixa do fator VIII e sua incidência gira em torno de 1 a cada 10.000 nascidos do sexo masculino.

C - A Doença de von Willebrand (DvW) é a desordem hemorrágica hereditária mais comum, afetando 1% da população - CORRETA. A desordem é herdada quase sempre com padrão autossômico dominante. O distúrbio afeta basicamente o componente primário da hemostasia, pelo prejuízo à adesão plaquetária. A depleção do fator VIII ocorre pelo aumento da sua degradação enzimática, mas usualmente não a ponto de causar hemorragia por distúrbio da hemostasia secundária (exceto no tipo 3).

D - As doenças hepáticas podem estar relacionadas à discrasias sanguíneas em pacientes cirúrgicos, porém o principal produtor do fator VIII é o endotélio - INCORRETA. Os demais fatores pró-coagulantes (com exceção do fator de von Willebrand) são produzidos exclusivamente no fígado. Portanto, gabarito: opção C.



**40 COMENTÁRIO** Temos aqui um quadro de “plaquetopenia e mais nada”, isto é, plaquetopenia significativa, com manifestações hemorrágicas puramente cutâneas (petéquias e equimoses), sem outros commemorativos clínicos ou laboratoriais importantes. Este é o protótipo básico da **PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA (PTI)**, que na criança é geralmente a PTI “aguda”, autolimitada, e quase sempre sem necessidade de tratamento específico. Lembre-se de que a esplenomegalia pode aparecer na PTI (< 10% dos casos), logo, somente por este achado, não vamos pensar que não se trata de PTI. Ora, na ausência de sangramentos mucosos ou hemorragias internas ou externas em atividade, não há necessidade de transfundir plaquetas em um paciente que tem 10.000 plaquetas e PTI. Lembre-se, inclusive, que as plaquetas transfundidas são rapidamente opsonizadas e destruídas nesses pacientes. Transfundiríamos plaquetas com este limiar de plaquetometria se o paciente apresentasse febre - 10.000 plaquetas e febre, mesmo na ausência de sangramento, é indicação clássica de transfusão de plaquetas. Na au-

sência de febre, o limiar para a transfusão de plaquetas no indivíduo sem sangramento mucoso ou hemorragia interna/externa é 5.000 plaquetas por ml. Crianças com quadro compatível com PTI, a princípio, não possuem indicação de biópsia de medula. A necessidade de estudar a medula óssea estará presente apenas nas seguintes situações: (1) paciente com > 60 anos, pela possibilidade de se tratar na realidade de uma mielodisplasia; (2) sinais e sintomas sugestivos de outra doença hematológica (ex.: anemia, leucocitose) e (3) PTI refratária ao tratamento clínico. A esplenectomia só costuma ser indicada como último recurso no tratamento da PTI crônica refratária a todas as medidas farmacológicas instituídas. Acabamos de dizer que na criança a PTI quase sempre é AGUDA, e a maioria dos pacientes não têm indicação de qualquer tipo de tratamento. Enfim, se houver sangramento de mucosas em um paciente com < 50.000 plaquetas, está indicado dar início ao tratamento específico, que é feito com glicocorticoide, podendo-se associar também imunoglobulina humana intravenosa. Resposta certa: D.



**41 COMENTÁRIO** A PTT (Púrpura Trombocitopênica Trombótica) é definida classicamente por uma *pêntade*: (1) anemia hemolítica microangiopática (isto é, hemólise intravascular *Coombs* negativo, com presença de esquizócitos no sangue periférico); (2) trombocitopenia; (3) injúria renal aguda; (4) febre; (5) alterações no SNC. Sabemos que o tratamento desta grave condição consiste fundamentalmente na PLASMAFÉRESE. Antigamente, quando ainda não existia plasmáfereze, a maioria dos portadores de PTT morria em pouco tempo. Hoje, graças a este pro-

cedimento, a sobrevida aumentou de forma significativa, e muitos pacientes são curados sem maiores sequelas. Os glicocorticoides podem ser usados como adjuvantes da plasmáfereze, mas é possível resolver a PTT em muitos casos sem necessidade de administrar glicocorticoides. Anticoagulantes como a heparina são essencialmente ineficazes, uma vez que os trombos microvasculares formados na PTT são trombos “brancos”, isto é, compostos essencialmente por plaquetas, e não coágulos. Resposta certa: E.



**42 COMENTÁRIO** A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma complicação característica dos pacientes em estado crítico, incluindo aí pacientes vítimas de queimaduras extensas. Trata-se de uma situação em que a cascata de coagulação é ativada de maneira excessiva, difusa e descontrolada, levando ao esgotamento (por consumo) dos elementos que constituem o sistema hemostático: plaquetas, fatores plasmáticos da coagulação e fibrinogênio - logo, há plaquetopenia, alargamento

do TAP, do PTTa e do TT, hipofibrinogenemia importante (geralmente com fibrinogênio sérico  $< 100$ ) e consequente tendência à hemorragia. Como todo processo trombótico se acompanha de fibrinólise em algum grau, espera-se também o aumento dos produtos de degradação da fibrina, como o d-dímero. O Tempo de Trombina (TT) alargado é encontrado quando existe uma alteração no fibrinogênio, sendo a CIVD o principal exemplo de hipofibrinogenemia grave adquirida. Resposta certa: A.



**43 COMENTÁRIO** O plasma contém TODOS os fatores da coagulação! Logo, sua principal indicação clínica é vista nas situações onde é necessário repor fatores de coagulação, principalmente se o doente estiver sangrando

(*transfusão aguda*). Vale dizer que, quando existe deficiência crônica de um fator específico (ex.: hemofilia A, em que falta o fator VIII, ou hemofilia B, em que falta o fator IX) o melhor é repor concentrados do fator específico. Resposta certa: D.

---



**44 COMENTÁRIO** Um paciente com mais de 50 mil plaquetas/mm<sup>3</sup> não deve ser transfundido profilaticamente no pré-operatório, a não ser nas cirurgias oftalmológicas e nas neurocirurgias, quando nosso alvo passa a ser uma plaquetometria superior a 100 mil. Nas demais cirurgias, dentre as quais incluímos a derivação de fluxo utilizada no tratamento da hipertensão porta, o nosso alvo

deve ser mais de 50 mil plaquetas/mm<sup>3</sup> (e esse paciente possui 87.000/mm<sup>3</sup>, ou seja, não tem indicação de transfusão). Mesmo que houvesse indicação de transfusão de plaquetas, essa jamais deveria ser realizada uma semana antes da cirurgia, pois este é o tempo médio de vida de uma plaqueta. As demais opções são conceituais e estão corretas. Resposta certa: A.

---



**45 COMENTÁRIO** Hepatite A e toxoplasmose não são infecções que devem obrigatoriamente ser rastreadas a cada doação de sangue, haja vista a baixíssima probabilidade de serem transmitidas por esta via (ex.: a hepatite A só pode ser transmitida se a doação ocorrer em plena fase aguda da doença, o que geralmente não ocorre porque esses indivíduos são excluídos na anamnese da doação, uma vez que apresentam sintomas como febre e icterícia). O mesmo pode ser dito em relação à malária!

Logo, tendo isso em mente excluimos todas as opções exceto a letra B. De fato, todas as doenças elencadas nesta alternativa devem ser pesquisadas nas doações, já que representam as principais ameaças hemotransmissíveis para os receptores das bolsas de sangue, além de serem infecções que podem assumir um curso crônico no paciente de origem, estando presentes (de maneira oligo ou assintomática) no momento da doação (e por isso não são detectadas na anamnese). Resposta certa: B.



**46 COMENTÁRIO** A coagulação intravascular disseminada acontece em consequência a algum insulto grave (ex.: sepse, trauma, catástrofes obstétricas, envenenamentos, entre outros), o que estimula a liberação descontrolada de *fator tecidual*, o principal desencadeante da cascata hemostática no corpo humano (C correta e A incorreta, pois não há “inibição da fibrinólise”, pelo contrário: devido ao estímulo generalizado à coagulação, ocorre estímulo concomitante à fibrinólise endógena). Sabemos que a CIV pode ser aguda ou crônica. Quando aguda, há um aumento no risco de hemorragias, pois a hiperativação da cascata de coagulação promove “consumo” e “esgotamento” dos elementos que constituem o sistema hemostático (fatores de coagulação, plaquetas), cursando com plaquetopenia e alargamento do TAP e do PTTa. Vale lembrar que, em contrapartida, quando a CIV é crônica, o risco hemorrágico NÃO se encontra aumentado - aqui prevalece o risco trombótico. *O que explica isso?* Resposta: o tempo de evolução da doença! Na CIV

aguda a medula óssea e o fígado não conseguem manter níveis adequados de plaquetas e fatores de coagulação, respectivamente, gerando um *deficit* na “reserva hemostática”, mas na CIV crônica eles conseguem (favorecendo a ocorrência de trombose, uma vez que aqui teremos uma reserva hemostática adequada num contexto de aumento do fator intrínseco). Enfim, o diagnóstico de certeza requer não apenas a demonstração da coagulopatia de consumo (como vimos, marcada pela plaquetopenia e alargamento do TAP + PTT), mas também a demonstração de um aumento da fibrinólise endógena, com elevação dos PDF (Produtos de Degradação da Fibrina, como o d-dímero) e, muito importante, HIPOFIBRINOGENEMIA (fibrinogênio sérico < 100). Além do quesito laboratorial - é claro - o paciente precisa possuir alguma das condições críticas que citamos, de modo que o laboratório seja condizente com o contexto clínico. Logo, existem duas opções incorretas aqui: A e D, e a questão merecia ter sido anulada. A banca deu como gabarito apenas a letra D.



**47 COMENTÁRIO** A transfusão de plaquetas num paciente com plaquetometria inferior a  $50.000/\text{mm}^3$  só está justificada se o mesmo estiver para ser submetido a algum procedimento invasivo, como uma cirurgia ou mesmo uma punção venosa profunda. Vale lembrar que existem certos tipos de procedimento (cirurgias oftalmológicas e neurocirurgias) onde a contagem plaquetária pré-operatória

deve ser  $> 100.000/\text{mm}^3$ , logo, a transfusão de plaquetas nestes casos é indicada com plaquetometrias ainda maiores. Seja como for, no paciente estável, assintomático e sem previsão de “invasão” (procedimento cirúrgico ou punção profunda), a contagem  $< 50.000/\text{mm}^3$ , por si só, NÃO INDICA transfusão de plaquetas como “profilaxia”. Resposta certa: D.

---



**48 COMENTÁRIO** A varfarina é um anticoagulante cujo mecanismo de ação reside na inibição da síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X! Como esses fatores são ativos na via extrínseca da coagulação, o exame mais indicado para verificar a sua eficácia é o tempo de protrombina, que “mede” especificamente a via extrínseca. O tempo de tromboplastina parcial afere a integridade da via intrínseca da coagulação (letra E

errada). O hemograma em nada afere eficácia de coagulação (letra D errada). Como o mecanismo da varfarina é importante por interferir na cascata de coagulação, nem a dosagem das plaquetas, nem o tempo de coagulação (que depende do número de plaquetas e da FUNÇÃO de cada plaqueta) são úteis para o acompanhamento de pacientes em uso desta droga (letras B e C erradas). Resposta: Letra A.

---



**49 COMENTÁRIO** Por mais perfeito e completo que tenha sido o pré-natal, sabemos que todos os recém-nascidos possuem nas primeiras 48-72h de vida reservas endógenas de vitamina K transitoriamente reduzidas, o que acarreta, de forma correspondente, uma deficiência transitória dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (II, VII, IX e X), geralmente entre o 2º e o 7º dia de vida. Tal fenômeno está relacionado, fisiologicamente, ao fato de ainda não haver uma microbiota intestinal completa (responsável pela síntese de boa parte da vitamina K absorvida no intestino), bem como ao fato de o leite materno ser relativamente pobre em vitamina K. Na imensa maioria das vezes, os fatores de coagulação atingem a faixa normal por volta do 7º ao 10º dia de vida, mas em alguns casos, uma queda acentuada desses fatores naquele período mais “crítico”, isto é, entre o 2º e o 7º dia, predispõe à ocorrência de hemorragias espontâneas configurando a forma clássica da doença hemorrágica do recém-nascido. É o que acontece, por exemplo, com os RNs prematuros, em

que os níveis de vitamina K ao nascimento tendem a ser ainda menores. Desse modo, é praxe das rotinas de cuidado neonatal a administração profilática de vitamina K intramuscular (1 mg) a todos os RNs. Por suposto, infelizmente, tal cuidado em geral não é tomado quando a criança é parida na ausência de um médico (obstetra e/ou pediatra). Logo, o caso clínico relatado - em que um RN de 3 dias, que nasceu sem a supervisão de um médico, desenvolve hemorragia digestiva alta após episódios de vômitos repetitivos - é compatível com a hipótese de doença hemorrágica do recém-nascido. Vale lembrar que, diferentemente da profilaxia, o tratamento desta condição é feito pela administração intravenosa de 1-5 mg de vitamina K1 (esperando-se resolução do sangramento dentro de algumas horas), já que tal conduta estimula o fígado da criança a produzir rapidamente os fatores de coagulação deficitários. Casos mais graves devem ser abordados com reposição de plasma fresco congelado, que já contém todos os fatores de coagulação em níveis satisfatórios. Resposta certa: D.



**50 COMENTÁRIO** A hemostasia é didaticamente dividida nas fases primária, que envolve a função das plaquetas (formação do tampão plaquetário), e secundária (estabilização desse tampão com a formação de uma rede de fibrina pela ação coordenada e sequencial dos fatores de coagulação). Para aferir o estado do braço primário da hemostasia, podemos tanto fazer a contagem plaquetária - plaquetometria - quanto medir o tempo de

sangramento. O segundo braço da hemostasia pode ser avaliado através dos tempos de trombina (via comum), tempo e atividade de protrombina (TAP, que avalia a via extrínseca) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa, que mede a via intrínseca). A alternativa mais completa é aquela que contempla medidas da hemostasia primária e de todos os braços da hemostasia secundária. Resposta: C.

---

**16 QUESTÃO**

**GABARITO:** *A banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.*

---

**51 COMENTÁRIO**

O principal diagnóstico síndrome aqui é de **Púrpura Trombocitopênica Trombótica** (PTT), uma condição marcada pela presença da seguinte *pêntade* clássica: (1) IRA, (2) anemia hemolítica microangiopática, (3) plaquetopenia, (4) febre e (5) alterações neurológicas agudas. Identificamos a presença de IRA pela azotemia (aumento de escórias nitrogenadas), e a anemia hemolítica é identificada pelos sinais de hemólise

descompensada: anemia, policromatofilia (= aumento na circulação de reticulócitos, ou formas jovens de hemácias), aumento de LDH, hiperbilirrubinemia e queda da haptoglobina. Podemos dizer que se trata de anemia hemolítica MICROANGIOPÁTICA devido à presença de esquizócitos (fragmentos de hemácias) no sangue periférico. Obs.: a banca não liberou gabarito oficial. Este comentário representa o gabarito MEDGRUPO.

---



**52 COMENTÁRIO** “Plaquetopenia e mais nada”, isto é, plaquetopenia com o restante do hemograma normal e sem outras alterações no exame físico além dos indícios de hemorragia mucocutânea (ex.: ausência de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia) é um achado que nos remete ao diagnóstico de PTI: **Púrpura Trombocitopênica Imune**. Existem duas formas clinicoepidemiológicas de PTI: (1) a forma adulta, que geralmente cronifica e requer corticoterapia, (2) a forma

infantil, que geralmente é aguda e autolimitada, muitas vezes podendo ser apenas observada até sua resolução espontânea. Em qualquer uma dessas formas o mecanismo fisiopatogênico parece ser o mesmo: produção de autoanticorpos antiplaquetas, os quais se ligam à superfície plaquetária “opsonizando-a”, o que, por sua vez, acelera a destruição dessas células no baço, encurtando sua meia-vida e causando, assim, plaquetopenia. Resposta certa: B.



**53 COMENTÁRIO** Na insuficiência renal crônica avançada ocorre disfunção plaquetária por efeito de um acúmulo de *ácido guanidinosuccínico* e outras substâncias ainda mal caracterizadas. As plaquetas do paciente nefropata grave (estágios IV e V) têm dificuldade em se ativar, aderir e agregar (os 3 passos da hemostasia primária). Em muitos doentes também ocorre uma diminuição dos níveis do fator de von Willebrand, e a glicoproteína IIb/IIIa parece não se ligar direito ao fibrinogênio. Para amenizar os efeitos da disfunção plaquetária urêmica, utilizam-se crioprecipitado e desmopressina (0,3 mg/kg, intranasal), intervenções que aumentam a atividade do FvWB. Não adianta transfundir plaquetas, pois as plaquetas exógenas se tornam igualmente desfuncionantes ao adentrarem no ambiente interno

urêmico. Se houver anemia (hematócrito < 24%), sua correção com reposição de eritropoetina ajuda a melhorar a hemostasia primária, pelo seguinte mecanismo: no fluxo laminar normal do sangue as hemácias “viajam” no centro do vaso e as plaquetas na periferia. Com hematócritos muito reduzidos há menos hemácias “empurrando” as plaquetas em direção à parede dos vasos, o que dificulta sua adesão às regiões eventualmente lesadas, particularmente na vigência de alterações funcionais plaquetárias. Ao elevarmos o hematócrito do paciente, a chance das plaquetas se aderirem de forma correta aumenta. Vale dizer que é a reposição de ESTROGÊNIOS CONJUGADOS que tem o potencial de melhorar a discrasia sanguínea urêmica, por mecanismos desconhecidos. Resposta certa: A.



**54 COMENTÁRIO** “Plaquetopenia e mais nada”, isto é, plaquetopenia isolada, com exame físico normal (exceto pelo sangramento mucocutâneo condizente com a plaquetopenia), na ausência de medicamentos potencialmente “plaquetopenizantes”, representa um quadro bastante sugestivo de Púrpura Trombocitopênica Imune, ou PTI. Sabemos que a PTI pode ser precedida por infecções virais inespecíficas (ex.: IVAS ou gastroenterite) ou vacinação nas 4 semanas que antecedem o início do quadro. Ora, considerando o diagnóstico de PTI, neste caso, temos que recordar que na infância a forma mais comum de PTI é a PTI AGUDA (autolimitada). Na grande maioria das vezes, o curso clínico da PTI aguda é benigno (sem complicações hemorrágicas graves), havendo resolução espontânea dentro de algumas semanas, sem necessidade de tratamento medicamentoso. No adulto, por outro lado, em geral, se dá início à corticoterapia sistêmica (pois, neste grupo etário, a forma mais comum de PTI é a crônica, que dificilmente melhora de maneira espontânea). *Quer dizer então que NÃO existe indicação de tratar a PTI infantil em nenhuma circunstância?* Não, pois é claro que existem indicações de

tratamento! **A despeito de muitas controvérsias, a conduta expectante (*watchful waiting*) atualmente é preconizada apenas para os pacientes assintomáticos, ou com sangramento cutâneo leve, que não apresentam FATORES DE RISCO para sangramento grave em curto prazo.** Dentre os fatores de risco para sangramento grave em curto prazo identificados na literatura, podemos citar a ocorrência de hemorragia mucosa associada à plaquetopenia < 20.000 (exatamente o que este paciente apresenta: uma epistaxe breve e que não requer atenção médica imediata já é considerada sangramento “moderado” no contexto da PTI). Ora, então deveríamos indicar o tratamento aqui? De acordo com os mais recentes *guidelines* de PTI, a resposta é sim, e as drogas de escolha (haja vista que não se faz necessária uma elevação extremamente rápida da contagem plaquetária - para o que se indicaria IVIG) seriam os **glicocorticoides**. Logo, a nosso ver e à luz dos *guidelines* atuais (como o último consenso da Sociedade Norte-Americana de Hematologia), a questão merecia ter sido anulada, pois a resposta certa deveria ser corticoterapia (que nem sequer consta nas alternativas).



**55 COMENTÁRIO** A irradiação inativa os linfócitos T do concentrado de hemácias, sendo indicada para imunodeprimidos e em casos de transfusões com sangue oriundo de familiares. Esta medida visa evitar a “doença enxerto-*versus*-hospedeiro transfusional”, caracterizada

por uma reação grave causada pela proliferação e reação imune de linfócitos T citotóxicos do doador contra tecidos do receptor, geralmente um imunodeprimido, que se apresenta com febre, *rash*, diarreia e pancitopenia. Resposta certa: C.

---



**56 COMENTÁRIO** A adesão plaquetária ao vaso lesado é feita através de três moléculas de membrana principais: (1) glicoproteína Ia/IIa (GP Ia/IIa); (2) glicoproteína VI (GP VI) e (3) glicoproteína Ib (GP Ib). Já a agregação plaque-

tária (ligação entre as plaquetas), que é o que está sendo perguntado, ocorre através da ligação entre a glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) de cada plaqueta, sendo intermediada pelas “pontes” de fibrinogênio! Resposta, portanto, opção B.



**57 COMENTÁRIO** Diante de um paciente com choque séptico que evolui com manifestações hemorrágicas e apresenta-se com anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos na periferia), trombocitopenia, alargamento do TAP e PTTa, aumento dos produtos de degradação da fibrina (elevação do d-dímero) e redução do fibrinogênio sérico, está dado o diagnóstico de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Neste contexto, além do controle do fator causal (choque séptico) deveremos corrigir as discrasias sanguíneas, através de: - Infusão

de plaquetas (1 unidade para cada 10 kg), visto que em pacientes com CIVD opta-se por manter a plaquetometria > 100.000; - Infusão de plasma fresco congelado (10-20 ml/kg), por conta do TAP e PTT alargados; - Infusão de crioprecipitado (1 unidade para cada 5 kg), devido à hipofibrinogenemia. Logo, não há uma opção de resposta que contemple o tratamento necessário para o caso. Assim, essa questão merecia ter sido anulada, mas a banca manteve como gabarito a letra B, a despeito dos pedidos de recurso.



**58 COMENTÁRIO** O TTPA avalia as vias *intrínseca* e *comum* da coagulação. Quem avalia a via *extrínseca* (e também a comum) é o TP (Tempo de Protrombina) — A incorreta, B correta. O tempo de sangramento avalia a hemostasia primária, isto é, a função plaquetária. Logo, não

depende da presença de trombina (que é a principal enzima da cascata de coagulação — hemostasia secundária) — C incorreta. Obviamente, o tempo de trombina avalia a hemostasia secundária (coagulação), e não a hemostasia primária (função plaquetária) — D incorreta. Resposta certa: B.

---



**59 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas separadamente: A) Na hemofilia A, observamos deficiência do fator VIII, enquanto que na B é o fator IX que encontra-se baixo. Ambas as doenças são de origem hereditária, de herança recessiva ligada ao cromossomo X (INCORRETA). B) A hemofilia A ocorre em aproximadamente 1 para cada 5.000 nascidos vivos masculinos, enquanto que a hemofilia B ocorre em 1 para cada 30.000 nascidos vivos masculinos (INCORRETA). C) Por ser uma doença de he-

rança recessiva ligada ao cromossomo X, é praticamente exclusiva de indivíduos do sexo masculino (INCORRETA). D) Como todas as doenças de herança recessiva ligada ao cromossomo X, os homens com um único alelo irão apresentar a doença, enquanto que as mulheres serão portadoras com risco de 50% de transmissão para a prole (CORRETA). E) O fator de von Willebrand funciona como carreador do fator VIII, e não do X (INCORRETA). Alternativa D CORRETA.



**60 COMENTÁRIO** No enunciado, o autor já destaca que o paciente possui função ventricular normal, o que torna pouco provável um edema agudo cardiogênico, exceto se paciente evoluiu com um infarto extenso Killip 3 ou 4; mas com o que foi fornecido na questão é impossível chegar a este diagnóstico. A DPOC também não justifica a dispneia apresentada pelo paciente, visto que o mesmo possuía uma gasometria sem hipoxemia 40 minutos antes de evoluir com insuficiência respiratória e não há relato de nenhum sinal de descompensação prévia. O que poderia então justificar uma insuficiência respiratória em um paciente que acabara de receber transfusão de plasma? É a chamada **TRALI** (lesão aguda pulmonar relacionada à transfusão) que consiste em uma

reação incomum, que resulta da transfusão de plasma contendo altos títulos de anticorpos anti-HLA que se ligam aos leucócitos do receptor. Os leucócitos sofrem agregação na circulação pulmonar e liberam mediadores que aumentam a permeabilidade capilar, o que gera um verdadeiro edema pulmonar agudo *não cardiogênico*. Contudo, vamos prestar atenção na definição de TRALI segundo o *National Heart, Lung, and Blood Institute*: injúria pulmonar aguda ou SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO que ocorre durante ou até 6 horas após o paciente receber a transfusão de um hemoderivado. Dessa forma, tanto a alternativa B como a D deveriam ser aceitas. Contudo, a banca do concurso manteve como gabarito oficial a letra D.



**61 COMENTÁRIO** Este paciente provavelmente apresenta um distúrbio da hemostasia primária. Por que dizemos isso? Ora, sabemos que as alterações plaquetárias (quantitativas ou qualitativas) se manifestam por epistaxe, hemorragia gengival, petéquias e equimoses (sangramento “superficial” ou mucocutâneo). Não há hemartrose, hematoma muscular ou outros achados que

falem a favor de alteração da hemostasia secundária (fatores de coagulação). O quadro, vale ressaltar, é típico de PTI aguda ou infantil, um distúrbio autoimune onde há destruição acelerada de plaquetas por autoanticorpos antiplaquetas, onde o paciente apresenta APENAS “plaquetopenia” e suas consequências. Logo, resposta certa: B.

---



**62 COMENTÁRIO** Ao transfundir o paciente com uma bolsa de concentrado de hemácias (cerca de 200 ml), é esperado o aumento da hemoglobina do paciente em **1 g/dl** e o

hematócrito em 3%. O aumento do hematócrito pode ser mais significativo, chegando a 5%, em pacientes mais idosos, debilitados, ou em estado de caquexia. Resposta correta: letra B.

---



**63 COMENTÁRIO** As questões que versam sobre o diagnóstico da PTI, ou seja, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, geralmente utilizam o mesmo tipo de caso clínico. Um bom exemplo nos foi dado aqui: diante de uma criança com “plaquetopenia e mais nada”, isto é, surgimento inexplicado de plaquetopenia e manifestações condizentes - na ausência de outros sinais e sintomas

como anemia, leucopenia, leucocitose, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia e dor óssea - a principal hipótese diagnóstica passa a ser PTI. Na maioria das vezes é identificada uma história de infecção respiratória até 4 semanas antes do início do quadro. Mais de 80% dos casos resolvem-se de 3 a 6 meses, independente de tratamento. Resposta: D.

---



**64 COMENTÁRIO** O ECG inalterado, em associação a níveis normais de troponina, descarta a possibilidade de um infarto agudo do miocárdio explicar o edema agudo de pulmão desse paciente - D errada. O BNP normal (< 100) e a ausência de resposta aos diuréticos e venodilatadores, de forma análoga, descartam a possibilidade de sobrecarga circulatória levando à falência do ventrículo esquerdo e consequente congestão pulmonar, bem como a possibilidade de edema agudo hipertensivo (até porque a PA do paciente está em 158 x 90 mmHg, um valor relativamente baixo para um franco EAP hipertensivo) - B e C erradas. Não há critérios formais para um diagnóstico de SDRA conforme os dados fornecidos pelo enunciado (Ver tabela) - A errada. Assim, a única resposta possível aqui é a letra E, pois a lesão pulmonar relacionada à transfusão (*TRALI*, em inglês), se encaixa “como uma luva” no quadro clínico descrito! *Vamos lembrar?* Na *TRALI*, anticorpos presentes no plasma do sangue doado (aloanticorpos do doador) reagem contra leucócitos circulantes no sangue do hospedeiro. Tal fenômeno é

esperado em cerca de 1 a cada 5.000 transfusões. A ligação entre os aloanticorpos e os leucócitos do hospedeiro promove ativação desses leucócitos no interior da circulação pulmonar, o que culmina em marginação e adesão dessas células ao endotélio dos vasos capilares pulmonares, seguida por ativação inflamatória (com liberação de citocinas que aumentam a permeabilidade vascular) e, por fim, edema agudo de pulmão não cardiogênico, em geral nas primeiras 6h após a transfusão. O quadro clínico básico é marcado por taquidispneia, cianose e dessaturação arterial, febre com calafrios, hipotensão arterial e surgimento de infiltrados bilaterais no RX de tórax. Quando grave e intensa, a *TRALI* pode evoluir com insuficiência respiratória tipo 1 (hipoxemia refratária) e necessidade de ventilação mecânica invasiva, podendo, neste momento, preencher critérios para o diagnóstico de SDRA conforme já mencionamos. O tratamento é essencialmente de suporte, e boa parte dos pacientes evolui com melhora clínica e radiográfica nas primeiras 48-96h do evento. Resposta certa: E.

#### Critérios Diagnósticos de SDRA

- 1- Instalação aguda.
- 2- P/F < 200.
- 3- Infiltrado misto (alveolar + intersticial) bilateral na radiografia de tórax, acometendo pelo menos  $\frac{3}{4}$  dos campos pulmonares.
- 4- Pressão capilar pulmonar < 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de aumento na pressão do átrio esquerdo.

**14 QUESTÃO**

**GABARITO UNIFESP:** 1. *Vitamina K*; 2. *Plasma fresco congelado (OU PFC OU plasma)*; 3. *Complexo protrombínico*; 4. *Fator VII ativado recombinante*.

**GABARITO PÓS UNIFESP:** 1. *Vitamina K*; 2. *Plasma fresco congelado OU plasma*; 3. *Complexo protrombínico*; 4. *Fator VII ativado recombinante*.

.....

**65 COMENTÁRIO** O tratamento do acidente cumarínico pode envolver as seguintes medidas: (1) suspensão do anticoagulante; (2) reposição de vitamina K; (3) transfusão de plasma fresco congelado (que contém todos os fatores da coagulação, incluindo os vitamina K dependentes); (4) administração de “complexo protrombínico” (um concentrado de fatores da coagulação vitamina

K dependentes) ou fator VIIa recombinante (o elemento final da via extrínseca, capaz de por si só ativar a cascata de coagulação mesmo que os demais fatores da vitamina K dependentes encontrem-se depletados). Obviamente o número de medidas adotadas dependerá da *gravidade* do acidente cumarínico, mas os dois primeiros itens que citamos são indicados genericamente em todos os casos.

---



**66 COMENTÁRIO** O tratamento da **doença de von Willebrand** (doença hemorrágica hereditária causada pela deficiência quantitativa ou disfunção qualitativa do FvWb que afeta ambos os sexos e cursa com sangramentos de padrão “plaquetário”, ou seja, mucocutâneo) depende da intensidade dos sintomas e do tipo da doença. Sangramentos leves podem ser controlados apenas com a administração de **desmopressina** (DDAVP), uma droga que aumenta a liberação do FvWb pré-formado a partir de seus sítios endógenos de estoque (ex.: células endoteliais). Vale lembrar que tal conduta só é válida nos tipos 1 e 2 da doença, mas no tipo 3 (no qual NÃO HÁ FvWb no corpo do paciente) o DDAVP não deve ser usado. Casos graves ou refratários devem ser abordados com reposição de algum tipo de concentrado rico em FvWb. O mais utilizado nos dias de hoje é o **concentrado de fator VIII**

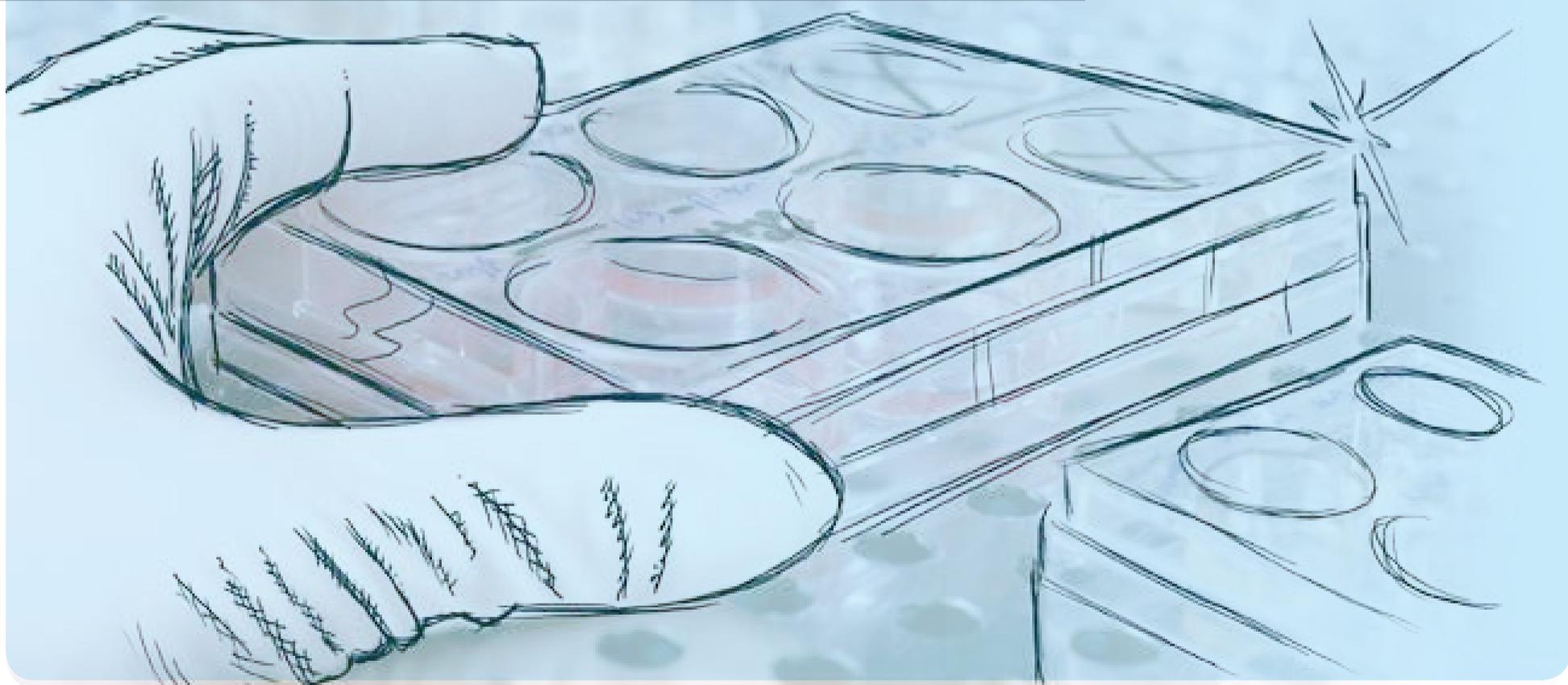
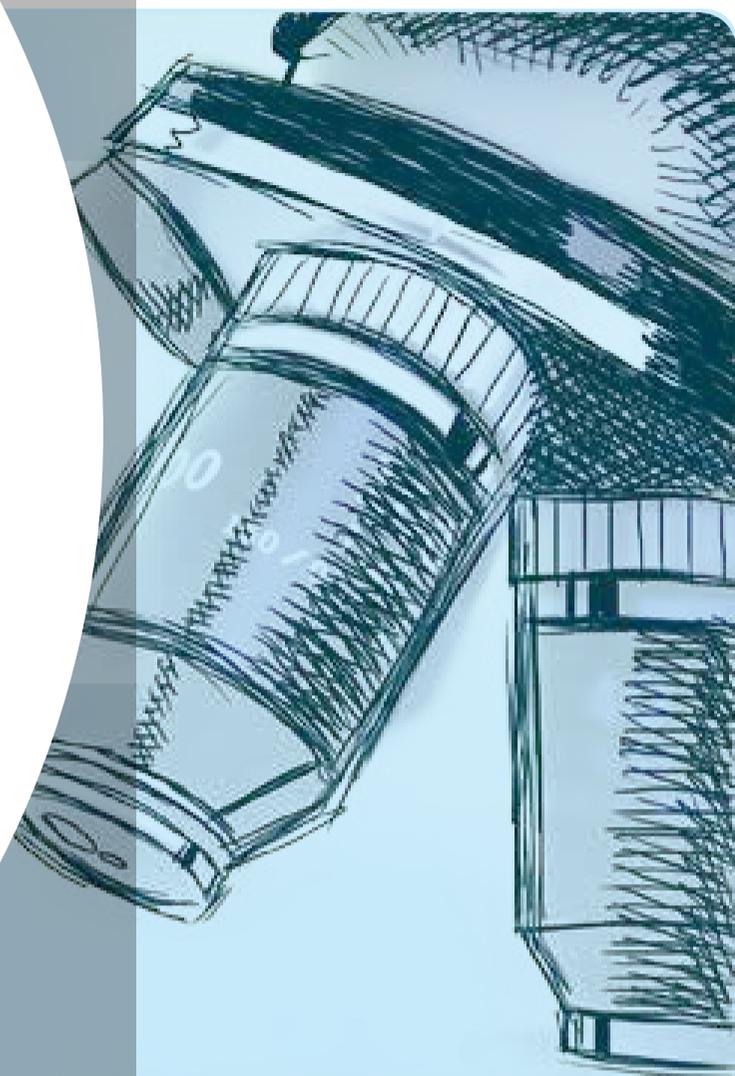
**de alta ou intermediária purificação**. Lembre-se de que o fator VIII tem seus níveis séricos estabilizados pelo FvWb, logo, fisiologicamente essas duas substâncias existem em conjunto! É por este motivo que os concentrados de fator VIII (desenvolvidos para o tratamento da hemofilia A) acabam sendo úteis também no tratamento da DvWb. O crioprecipitado era usado no passado, porém, nos dias de hoje tal produto foi deixado de lado na DvWb. A explicação é: devido ao fato de tal hemoderivado não poder passar por processos adequados de tratamento (como ação de detergentes e calor) existe um risco (pequeno, diga-se de passagem) de transmissão de partículas virais como HCV e HIV. Logo, resposta certa: D. Obs.: o crioprecipitado continua tendo indicação em outros distúrbios da hemostasia, como na CIVD (Coagulação Intravascular Disseminada), por exemplo.



**67 COMENTÁRIO** Em pacientes que apresentam quadros inflamatórios/sépticos graves, como é o caso deste menino que foi submetido a uma amputação de membro inferior secundária a uma gangrena, o surgimento de discrasia sanguínea aguda tem como principal hipótese etiológica o diagnóstico de CIVD: *Coagulação Intravascular Disseminada!* Na CIVD aguda, a doença crítica de base promove lesão endotelial difusa, com alta exposição de fator intrínseco em múltiplos leitos vasculares. O resultado

é a ativação e o consumo de todo o sistema hemostático, surgindo plaquetopenia, alargamento do TAP e do PTT, diminuição do fibrinogênio ( $\leq 100$ ) e aumento dos produtos de degradação da fibrina (como o d-dímero). O tratamento consiste em transfusões de suporte, combinando crioprecipitado (rico em fibrinogênio) com plasma fresco congelado, bem como plaquetas, se a contagem cair abaixo de 50.000. Obviamente, é preciso também resolver a doença de base que desencadeou a CIVD. Resposta certa: E.

# Exames Laboratoriais em Clínica Médica



# VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Sódio</b>	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
<b>Potássio</b>	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoaldosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
<b>Cálcio</b>	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipo-paratireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
<b>Fósforo</b>	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipo-paratireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
<b>Magnésio</b>	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
<b>Cloro</b>	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO <sub>3</sub> , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
<b>Bicarbonato</b>	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper-cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoaldosteronismo; Diarréia...
<b>pCO<sub>2</sub></b>	35-45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
<b>pO<sub>2</sub></b>	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
<b>pH</b>	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper-cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
<b>Lactato</b>	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
<b>Osmolaridade</b>	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
<b>Uréia</b>	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
<b>Creatinina</b>	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
<b>Tireoglobulina</b>	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: <1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
<b>Ceruloplasmina</b>	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
<b>Cobre Total</b>	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Haptoglobina</b>	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
<b>Creatinoquinas (CK total)</b>	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
<b>CK-MB</b>	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
<b>CK-MB massa</b>	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
<b>Troponina I</b>	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
<b>Mioglobina</b>	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
<b>Aldolase</b>	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
<b>ECA</b>	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
<b>LDH</b>	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
<b>Amilase</b>	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
<b>Lipase</b>	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
<b>Alanino-transaminase (ALT)</b>	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
<b>Aspartato-transaminase (AST)</b>	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
<b>Fosfatase alcalina (FA)</b>	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestativas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
<b>Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)</b>	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
<b>Bilirrubinas totais</b>	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
<b>Bilirrubina direta (BD)</b>	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
<b>Bilirrubina indireta (BI)</b>	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
<b>Proteínas totais</b>	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
<b>Albumina</b>	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
<b>Globulina</b>	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Eletroforese de proteínas</b> (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
<b>BNP (peptídeo natriurético cerebral)</b>	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
<b>Antígeno prostático específico (PSA)</b>	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
<b>Alfa-fetoproteína</b>	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
<b>CA-125</b>	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
<b>CA 19-9</b>	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
<b>CA 15-3</b>	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
<b>CEA</b>	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
<b>Beta-HCG</b>	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
<b>TSH</b>	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
<b>T4 livre</b>	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
<b>T3</b>	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
<b>Calcitonina</b>	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
<b>Paratormônio (PTH)</b>	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
<b>Prolactina</b>	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
<b>Testosterona</b>	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
<b>Eritropoetina</b>	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
<b>Cortisol sérico</b>	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Teste da cortrosina</b>	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
<b>ACTH</b>	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
<b>Aldosterona</b>	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
<b>Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)</b>	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
<b>Gastrina</b>	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
<b>Teste de supressão do GH</b>	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
<b>Somatomedina C (IGF-I)</b>	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
<b>Hemoglobina glicada (HbA1c)</b>	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
<b>Glicemia de jejum</b>	70-125mg/dl	- Duas dosagens $\geq 126$ ou uma dosagem $> 200$ + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
<b>Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)</b>	Até 140mg/dl	- Se $\geq 200$ mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
<b>Peptídeo C</b>	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
<b>Colesterol total</b>	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
<b>Colesterol-LDL</b>	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo $\Rightarrow$ LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
<b>Colesterol-VLDL</b>	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
<b>Colesterol-HDL</b>	$\geq 40$ mg/dl em homens $\geq 50$ mg/dl em mulheres	Um HDL $\geq 40$ mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
<b>Triglicerídeos (TG)</b>	$\leq 150$ mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores $> 400$ associam-se a pancreatite aguda.
<b>Ácido Úrico</b>	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
<b>Homocisteína</b>	4,4-14 $\mu$ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
<b>Ácido Metilmalônico</b>	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
<b>Cobalamina (Vit. B12)</b>	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Folato</b>	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
<b>Ferro</b>	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
<b>Ferritina</b>	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
<b>TBIC</b>	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
<b>Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)</b>	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
<b>Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)</b>	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
<b>Chumbo</b>	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
<b>G6PD (eritrocítica)</b>	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
<b>Proteína C reativa (PCR)</b>	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
<b>VHS (velocidade de hemossedimentação)</b>	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
<b>Mucoproteínas</b>	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
<b>Beta2-Microglobulina</b>	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
<b>CH50</b>	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
<b>C3</b>	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
<b>C4</b>	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
<b>C1q</b>	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
<b>D-dímero</b>	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
<b>TAP</b>	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
<b>PTT</b>	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
<b>Tempo de coagulação</b>	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
<b>Tempo de sangramento</b>	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
<b>Tempo de trombina</b>	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
<b>Fibrinogênio</b>	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Produtos de degradação da fibrina (PDF)</b>	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
<b>Antitrombina III</b>	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
<b>Proteína C</b>	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
<b>Proteína S</b>	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
<b>Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)</b>	Tempo $\geq$ 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

## SÉRIE VERMELHA

<b>Hemoglobina</b>	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
<b>Hematócrito</b>	36 a 50%	
<b>VCM</b>	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
<b>HCM</b>	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
<b>CHCM</b>	32-35 g/dL	
<b>RDW</b>	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

## PLAQUETAS

<b>Plaquetometria</b>	150-400x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

## SÉRIE BRANCA

<b>Leucócitos totais</b>	5-11 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
<b>Basófilos</b>	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
<b>Eosinófilos</b>	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

## SÉRIE BRANCA

<b>Neutrófilos</b>	<b>Mielócitos</b>	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	<b>Metamielócitos</b>	0%	
	<b>Bastões</b>	1-5%	
	<b>Segmentados</b>	45-70%	
<b>Linfócitos</b>		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
<b>Monócitos</b>		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Pressão</b>	50-180mmH <sup>2</sup> O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
<b>Hemácias</b>	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
<b>Leucócitos</b>	Até 5 mononucleares/mm <sup>3</sup> Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
<b>Proteína Total</b>	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
<b>Albumina</b>	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
<b>IgG</b>	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
<b>Bandas Oligoclonais</b>	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
<b>Proteína básica da mielina</b>	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
<b>Glicose</b>	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
<b>Cloreto</b>	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
<b>Lactato</b>	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
<b>LDH</b>	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Volume</b>	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
<b>Gorduras</b>	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
<b>Coproporfirinas</b>	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
<b>Urobilinogênio</b>	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
<b>Estercobilina</b>	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
<b>pH</b>	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
<b>Sangue oculto</b>	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
<b>Leucócitos</b>	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
<b>Eosinófilos</b>	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
<b>Alfa1 anti-tripsina</b>	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
<b>Tripsina (atividade)</b>	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

### Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)  
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)  
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

### EXAME FÍSICO

<b>Aspecto</b>	Límpido	<b>Turvação</b> = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
<b>Cor</b>	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tons de amarelo</b> = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação)</li> <li>• <b>Vermelha</b> = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética...</li> <li>• <b>Laranja</b> = fenazopiridina, sulfassalazina</li> <li>• <b>Castanha</b> = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol</li> <li>• <b>Verde</b> = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia)</li> <li>• <b>Branca</b> = linfa, piúria maciça, propofol</li> <li>• <b>Negra</b> = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina).</li> <li>• <b>Roxa</b> = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!</li> </ul>
<b>Densidade</b>	1.010 a 1.025	<b>1.010 = isostenúria</b> (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

## EXAME QUÍMICO

<b>pH</b>	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i> )
<b>Glicose</b>	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
<b>Corpos cetônicos</b>	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxibutirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
<b>Proteínas</b>	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
<b>Esterase leucocitária</b>	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
<b>Nitrito</b>	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
<b>Bilirrubina</b>	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
<b>Urobilinogênio</b>	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
<b>Hemoglobina</b>	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Hemácias</b>	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ $\mu$ L (homens) 0-27/ $\mu$ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
<b>Leucócitos</b>	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ $\mu$ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
<b>Cilindros</b>	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Cristais</b>	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
<b>Células epiteliais</b>	Até 22/ $\mu$ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
<b>Bactérias</b>	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
<b>Muco</b>	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

\*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10<sup>-4</sup> mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

## TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
<b>Urina de 24h</b>	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
<b>Amostra isolada (“spot” urinário)</b>	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
<b>Urina de 1h ou 2h</b>	20 – 200 $\mu$ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Acidez titulável</b>	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
<b>Ácido aminolevulínico</b>	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
<b>Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)</b>	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa Descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
<b>Ácido homovanílico</b>	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Ácido úrico</b>	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
<b>Ácido vanilmandélico</b>	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Aldosterona</b>	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
<b>Alumínio</b>	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
<b>Arsênio</b>	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
<b>Cádmio</b>	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
<b>Cálcio</b>	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
<b>Catecolaminas Fracionadas</b>	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
<b>Chumbo</b>	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
<b>Cloro</b>	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
<b>Cobre</b>	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
<b>Cortisol livre</b>	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
<b>Creatinina</b>	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
<b>Cromo</b>	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
<b>Fósforo</b>	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
<b>Hidroxirolina</b>	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
<b>Iodo</b>	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Magnésio</b>	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
<b>Manganês</b>	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
<b>Mercúrio</b>	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
<b>Metanefrinas totais</b>	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
<b>Oxalato</b>	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
<b>Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)</b>	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
<b>Potássio</b>	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
<b>Selênio</b>	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
<b>Serotonina</b>	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
<b>Sódio</b>	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
<b>Uréia</b>	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
<b>Zinco</b>	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Cor</b>	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!!</li> <li>Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas)</li> <li>Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”)</li> <li>Preto = infecção por Aspergillus</li> <li>Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático)</li> <li>Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide</li> </ul>
<b>pH</b>	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Colesterol</b>	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
<b>Proteínas</b>	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
<b>LDH</b>	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
<b>Amilase</b>	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
<b>Interferon-gama</b>	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
<b>Celularidade</b>	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eosinofilia</b> (eosinófilos &gt; 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural...</li> <li>• <b>Células mesoteliais</b> = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se &gt; 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota...</li> <li>• <b>Valores totais</b> &gt; 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados</li> <li>• <b>Neutrófilos x Linfócitos</b>. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante</li> </ul>
<b>Citologia oncótica</b>	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Aspecto</b>	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turvação = depende do número de células presentes no líquido</li> <li>• Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides &gt; 200 mg/dL, geralmente &gt; 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!!</li> <li>• Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica...</li> <li>• Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...</li> </ul>
<b>Gradiente de albumina soro-ascite</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GASA ≥ 1,1 g/dL = hipertensão porta</li> <li>• GASA &lt; 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)</li> </ul>
<b>Celularidade</b>	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) ≥ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
<b>Citologia oncótica</b>	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

<b>Proteína total</b>	-	Sugere PBS: > 1g/dL
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
<b>LDH</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
<b>Amilase</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

<b>BAAR</b>	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
<b>Cultura</b>	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
<b>Celularidade</b>	zero	Predomínio de mononucleares
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

## TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Viscosidade</b>	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
<b>Celularidade</b>	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bacteriana:</b> 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com &gt; 75% de polimorfonucleares!!!</li> <li>• <b>Gota:</b> celularidade variável, geralmente &lt; 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares</li> <li>• <b>Viral:</b> a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!!</li> <li>• <b>Eosinofilia:</b> infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme</li> <li>• <b>Hemorragia:</b> líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)</li> </ul>
<b>Microscopia de luz polarizada</b>	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Urato monossódico (gota):</b> forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico...</li> <li>• <b>Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota):</b> forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva</li> <li>• <b>Colesterol:</b> surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais.</li> <li>• <b>Gorduras neutras:</b> assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...</li> </ul>
<b>Biópsia</b>	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa