

## **TROMBOCITOPENIAS E TROMBOCITOPATIAS**

João Carlos de Campos Guerra, Dirceu Hamilton Cordeiro Campêlo

### **INTRODUÇÃO**

O desenvolvimento da medicina nos últimos anos impôs a realização do hemograma como exame de rotina. Com o advento dos modernos contadores de células, a contagem de plaquetas passou a ser informada ao médico.

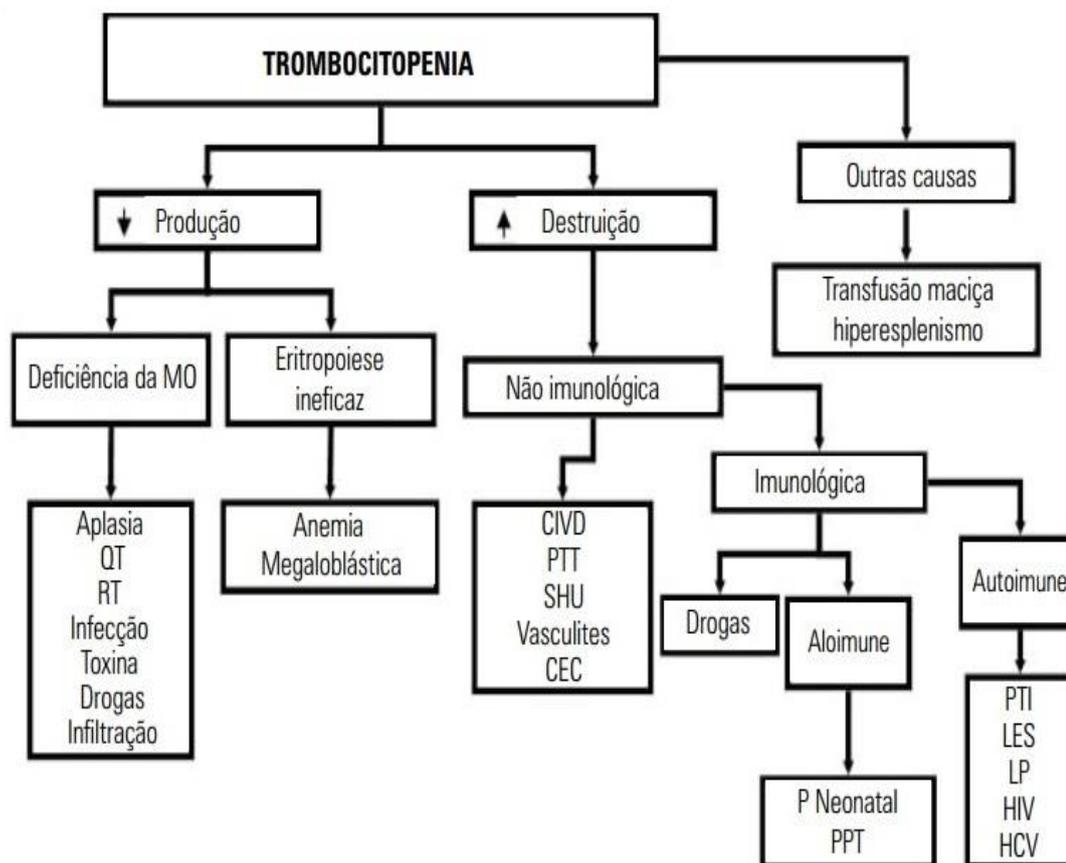
Atualmente, o hematologista recebe em seu consultório pacientes que são encaminhados por alterações no hemograma (anemia, leucopenia e plaquetopenia), na maioria das vezes, como achado laboratorial.

### **DEFINIÇÃO**

As plaquetas são fragmentos de células presentes no sangue, originárias da fragmentação citoplasmática dos megacariócitos. Após serem liberadas da medula óssea, elas são sequestradas no baço por 24 a 48 horas. O baço contém cerca de 30% das plaquetas circulantes, cujo período de vida é de aproximadamente 07 dias, sendo removidas da circulação sanguínea pelos macrófagos. O valor normal das plaquetas, em condições normais, varia de 150.000 a 450.000/mm<sup>3</sup> no sangue periférico. Sua função está associada à chamada hemostasia primária da coagulação do sangue.

### **ETIOLOGIA**

As causas de trombocitopenia (plaquetopenia) e trombocitopatias (plaquetopatias) estão resumidas a seguir:



MO = medula óssea, QT = quimioterapia, RT = radioterapia, CIVD = coagulação intravascular disseminada, PTT = púrpura trombocitopênica trombótica, SHU = síndrome hemolítico-urêmica, CEC = Circulação Extra Corpórea, P Neonatal = púrpura neonatal, PPT = púrpura pós transfusional, PTI = púrpura trombocitopênica imunológica, LES = lúpus eritematoso sistêmico, LP = doenças linfoproliferativas, HIV = vírus da imunodeficiência adquirida, HCV = hepatite por vírus C.

Figura 01, Capítulo 31: Causas de plaquetopenia.

É importante lembrar que a pseudotrombocitopenia (PTCP) é um fenômeno laboratorial de falsa baixa contagem plaquetária (falsa plaquetopenia), ocasionado pela aglutinação *in vitro* das plaquetas na presença de auto-anticorpos plaquetários e anticoagulantes, sendo mais comum o EDTA. Apesar de ser um achado laboratorial raro (0,1% dos casos), a PTCP vem aumentando com os contadores eletrônicos de células. A falha no reconhecimento dessa alteração pode resultar em diagnósticos errôneos e tratamentos inapropriados.

## TROMBOCITOPENIAS

São decorrentes da diminuição de produção pela medula óssea, do aumento de destruição e de outras causas, como seqüestro esplênico (Figura 01). Usualmente, recorre-se ao mielograma para classificar as plaquetopenias. O aumento do número de megacariócitos indica destruição ou consumo, e a sua diminuição indica menor produção. Geralmente, contagens plaquetárias superiores a  $50.000/mm^3$  não são acompanhadas de sangramentos, que são apenas esperados com contagens inferiores a  $20.000/mm^3$ . As transfusões de concentrados plaquetários não devem ser baseadas apenas nos exames.

## **PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA (PTI)**

Caracteriza-se por uma diminuição da contagem plaquetária, com produção aumentada na medula óssea. Devem-se pesquisar outras causas de trombocitopenias, como púrpuras secundárias a drogas, septicemia, coagulação intravascular disseminada (CIVD), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), e doenças associadas, como o lúpus, outras doenças do colágeno, leucemia linfocítica crônica (LLC), linfomas, tuberculose, sarcoidose e, principalmente, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Apresenta-se em uma forma aguda (autolimitada, geralmente pós-viral, ou pós-vacina, observada em crianças), e em uma forma crônica recorrente, podendo as formas brandas passarem despercebidas por muitos anos, mantendo o paciente assintomático com plaquetas em níveis superiores a  $50.000/\text{mm}^3$ . Nesses casos, os sintomas podem aparecer em um pós-operatório imediato ou após qualquer processo clínico grave.

As formas agudas predominam em crianças com menos de 05 anos, e desaparecem em poucos meses, não necessitando, na maioria das vezes, de interferência terapêutica.

As formas crônicas (95% dos casos em adultos) melhoram temporariamente com imunossupressão, mas a maioria permanece indefinidamente em níveis baixos de plaquetas, apesar das intervenções terapêuticas, e em vida normal, com mínima incidência de hemorragias importantes.

O tratamento, quando indicado, deve ser iniciado com corticoide (exemplo: prednisona 01 mg/kg/dia por, pelo menos, 3 semanas). Dois a três pulsos iguais devem ser tentados, caso não se obtenha resposta, até considerar outras tentativas terapêuticas. Agonistas da trombopoietina (exemplo: eltrombopag e romiplostim), anticorpo monoclonal - anti CD-20 (Mabthera<sup>R</sup>), esplenectomia, imunossupressores (vincristina, vinblastina, ciclofosfamida e azatioprina), danazol, colchicina e imunoglobulina endovenosa em altas doses são outras opções terapêuticas utilizadas. Essa última tem sido a mais usada em situações de pré-operatório, apesar dos riscos tromboembólicos pela hiperviscosidade que provoca. Transfusões de plaquetas devem ser reservadas a episódios de sangramento com risco de morte, pois a sobrevivência das plaquetas transfundidas nessa doença pode ser resumida a minutos, além de agravar a auto-imunidade e piorar o curso da doença. Plasmaférese, com retirada de 03L de plasma, e tratamentos com imunoabsorção baseados em plasmáferese em colunas contendo proteínas do estafilococo A (Prosorba), podem ser utilizados em situações de emergência, apesar do alto custo e de resultados temporários.

Nos casos relacionados com lúpus eritematoso disseminado, leucemia linfocítica crônica (LLC), linfomas etc., o tratamento deve ser dirigido à doença de base, além das medidas preconizadas para PTI, como mencionado anteriormente.

## **SEQUESTRO ESPLÊNICO**

Ocorre na insuficiência hepática, acompanhada por cirrose e hipertensão portal, e em outras situações com esplenomegalia concorrente. Em geral, são trombocitopenias moderadas que raramente trazem problemas hemorrágicos. Contagens da ordem de  $60.000/\text{mm}^3$  são comuns, e a esplenectomia está indicada apenas em casos raros de sangramentos importantes causados pela plaquetopenia. Geralmente, esses pacientes sangram devido à deficiência combinada de fatores de coagulação com fibrinólise exacerbada. O papel da plaquetopenia parece ser de pouca importância nos hepatopatas.

## **TROMBOCITOPENIAS INDUZIDAS POR DROGAS**

O primeiro mecanismo possível é a diminuição da produção, por ação direta, como já descrito com diuréticos tiazídicos, etanol ou estrogênios. Um segundo mecanismo envolve aumento da destruição por causa imunológica. Muitas drogas podem ser responsabilizadas por trombocitopenias, embora raramente produzam estas alterações. Além das já citadas, a heparina, os sais de ouro e a quinidina provocam frequentemente trombocitopenia e há uma relação temporal da droga com a ocorrência de trombocitopenia. A melhor maneira de contornar essa situação é eliminar todas as drogas não-essenciais ao paciente, e reintroduzir as suspeitas criteriosamente, monitorizando-se, frequentemente, o paciente. Pode haver demora importante para o retorno ao normal após se eliminar a droga responsável.

## **PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (PTT)**

Trata-se de síndrome complexa em que a fisiopatologia tem origem na alteração do endotélio. A atividade deficiente da protease clivadora da molécula de Von Willebrand, metaloprotease ADAMTS13, culmina com a presença de moléculas de Von Willebrand anormalmente grandes (MVWAG). Estas moléculas, na microcirculação, causam agregação plaquetária, levando à obstrução vascular e à isquemia tecidual. Há redução de substâncias bloqueadoras da agregação plaquetária (prostaciclina) no leito vascular, ocasionando microtrombose e anemia hemolítica microangiopática. O exame microscópico da microcirculação realizado em biópsias de músculo mostrará microtrombose à custa de grumos plaquetários nos capilares. Há esquizócitos no exame do sangue periférico, e os exames relacionados aos fenômenos hemolíticos estão frequentemente alterados:

- reticulocitose;
- aumento da desidrogenase láctica (DHL);
- hiperbilirrubinemia com predomínio da fração indireta;
- aumento dos produtos de degradação de fibrina (PDF) poderão estar presentes.

Clinicamente, os pacientes apresentam-se com anemia, icterícia, púrpura e algum grau de insuficiência renal. Alterações neurológicas quase obrigatoriamente estão presentes e variam desde simples alterações do comportamento até o coma profundo. A propedêutica neurológica mostrará sempre quadros bizarros. O principal diagnóstico diferencial é a CIVD. Quando a manifestação predominante atingir a função renal, o quadro recebe o nome de síndrome hemolítico-urêmica (SHU), que é basicamente a mesma doença, poupando o território neurológico e atingindo predominantemente o setor renal.

O tratamento deve ser instituído em caráter de urgência, pois o agravamento do quadro pode levar o paciente rapidamente a deterioração clínica e ao óbito. O principal tratamento é a plasmaferese terapêutica, com uso de plasma fresco congelado, diariamente, quantas vezes forem necessárias, até atingir uma contagem de plaquetas normal, sustentada por alguns dias. O volume plasmático trocado deve ser, no mínimo, de uma volemia. Outras drogas que podem ser utilizadas como tratamento secundário são os antiagregantes plaquetários, como ticlopidina ou ácido acetilsalicílico, dipiridamol, heparina, corticoesteróides e quimioterápicos. O uso destes medicamentos é controverso, não sendo claro o seu real benefício. A PTT pode ter recaída precoce ou tardia, devendo o paciente ter um seguimento médico contínuo.

## **PÚRPURA ASSOCIADA À TRANSFUSÃO**

Pode ter uma fisiopatologia simplesmente dilucional após uma transfusão maciça, ou uma circulação extracorpórea (CEC). Nesses casos, em 3 a 7 dias, as contagens estarão próximas ao normal. Outro mecanismo está relacionado ao envolvimento imunológico, geralmente, em pacientes com tipagem de antígeno plaquetário PLA1 negativo. A plaquetopenia estabelece-se cerca de 01 semana após a transfusão; pode ser severa e ter duração de 3 a 4 semanas. Dependendo da gravidade, exsanguineotransfusão, transfusões parciais, plasmafereses ou gamaglobulina por via endovenosa (EV) devem ser considerados.

## **TROMBOCITOPATIAS**

São alterações hereditárias ou adquiridas da função plaquetária. As plaquetas estão em número normais, mas, por alterações funcionais e estruturais da interação entre vaso e plaquetas, não desempenham corretamente a função de adesão e agregação plaquetária na formação do tampão plaquetário, provocando tendência hemorrágica.

## **TROMBOCITOPATIAS HEREDITÁRIAS**

- Trombastenia de Glanzmann – deficiência da glicoproteína IIb – IIIa;

- Síndrome de Bernard Soulier – deficiência de glicoproteína Ib-V-IX;
- Doença do estoque plaquetário;
- Defeitos do mecanismo secretor.

## TROMBOCITOPATIAS ADQUIRIDAS

- Induzidas por drogas;
- Doença do estoque plaquetário adquirida;
- Doenças renais – doenças hepáticas;
- Paraproteinemias;
- Doenças mieloproliferativas – leucemias agudas.

A principal trombocitopatia adquirida ocorre devido a drogas de ação antiagregante, como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticagrelor, dipiridamol, ticlopidina e, em menor grau, vasodilatadores em geral. As alterações podem persistir até 01 semana após a suspensão das drogas. Outras situações que podem induzir as alterações plaquetárias são uremia, doenças hepáticas, paraproteinemias, doenças mieloproliferativas e leucemias agudas. Nesses casos, a melhor terapia é aquela dirigida contra a doença de base. Concentrados plaquetários poderão ser úteis em caso de hemorragias severas.

O exame laboratorial com maior sensibilidade e especificidade para identificar alteração qualitativa das plaquetas, principalmente secundária a drogas, é o teste de agregação plaquetária.

## DISTÚRBIOS DOS VASOS

→ 1. Anomalias Hereditárias dos vasos:

- Teleangiectasia de Rendu-Osler-Weber;
- Doenças do colágeno;
- Hemangiomas;

→ 2. Anomalias adquiridas dos vasos:

- Púrpura simples;
- Púrpura senil;
- Escorbuto;
- Hiperkortisolismo;
- Púrpura psicogênica;
- Vasculites.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahn HL et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia confirmed by supplementation of kanamycin: a case report. Korean J Intern Med 2002; 17(1):65-8.

2. Lee RG, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 10.ed. Williams & Wilkins, 1999; 61:1579-82.
3. Lombarts AJ et al. Accurate platelet counting in an insidious case of pseudothrombocytopenia. Clin Chem Lab Med 1999; 37(11-2):1063-6.
4. Mc Millan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Seminars in Hematology. v.37, n.1, 2000; p.5-9.
5. Schrezenmeier H et al. Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia and pseudoleucocytosis. Thromb Haemost 1995; 73(3):506-13.