

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA A DISTÂNCIA
Portal Educação

CURSO DE
**INTERPRETAÇÃO DE HEMOGRAMA
EM MEDICINA VETERINÁRIA**



Portal Educação

Aluno:

EaD - Educação a Distância Portal Educação



Portal Educação

CURSO DE **INTERPRETAÇÃO DE HEMOGRAMA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

MÓDULO III

Atenção: O material deste módulo está disponível apenas como parâmetro de estudos para este Programa de Educação Continuada. É proibida qualquer forma de comercialização ou distribuição do mesmo sem a autorização expressa do Portal Educação. Os créditos do conteúdo aqui contido são dados aos seus respectivos autores descritos nas Referências Bibliográficas.

MÓDULO III

22 PLAQUETAS

As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, não são células e sim fragmentos do citoplasma de sua célula precursora, o megacariócito. Elas têm a forma discoide, são anucleadas e seu tamanho varia com a espécie: 4 fL (fentolitros) em bovinos, ovinos e equinos, 8 fL em cães e 15 fL em gatos. Nas colorações normais, de MGG, as plaquetas aparecem em tons róseos ou azulados, conforme a presença de grânulos em seu interior. Sua energia é obtida por glicólise anaeróbia e possuem três tipos de grânulos, os grânulos alfa, os densos e os lisossômicos.

Além destas, as plaquetas possuem as seguintes características:

- São muito frágeis e até mesmo o contato entre elas pode provocar seu rompimento, por isso a coleta deve ser cuidadosa.
- Aderem-se ao vidro e ao colágeno, mas não ao plástico, silicone ou endotélio, por isso, nas coletas para contagem de plaquetas deve-se coletar a amostra em tubos de plástico ou vidro siliconado.
- Aderem-se entre si pela ação conjunta do cálcio, fibrinogênio, ADP (adenosina difosfato), tromboxano A₂, prostaglandina G₂ e H₂, e fator de Von Willebrand (fator VIII da coagulação).
- Possuem antígenos específicos que são alvo de doenças imunomediadas como a púrpura trombocitopênica.

As funções das plaquetas são basicamente relacionadas ao processo da coagulação, mas podem ser mais detalhadas:

- Protegem o endotélio vascular: as plaquetas circulam próximas ao endotélio, bloqueando a saída dos eritrócitos. Assim, nas reduções do número de plaquetas (trombocitopenia) pode haver a saída dos eritrócitos e formação de petéquias ou púrpuras.
- Carreiam fatores da coagulação: as plaquetas carreiam diversos fatores



da coagulação adsorvidos em sua superfície, elas também podem carrear a adrenalina em suas membranas.

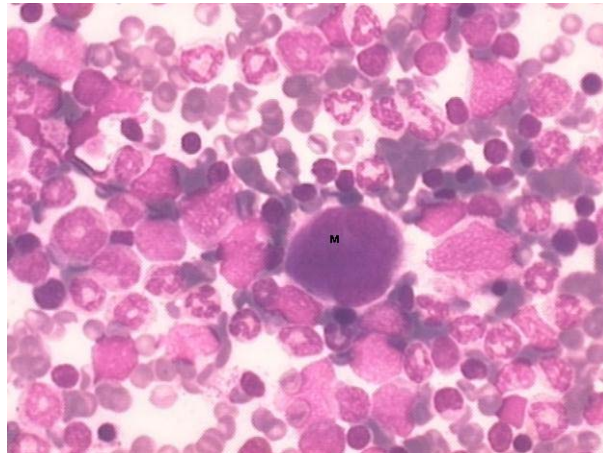
- Possuem fosfolipídios em sua membrana celular: que aumentam sua atividade quando a fosfolipase A2 hidrolisa os ácidos graxos poli-insaturados presentes nos fosfolipídios, liberando-os no citoplasma das plaquetas. O ácido graxo mais importante é o ácido araquidônico, que através da ciclo-oxigenase origina o tromboxano A2 e outras prostaglandinas capazes de amplificar a agregação plaquetária.
- Produzem trombostenina: uma proteína de capacidade contrátil, útil para a retração do coágulo.
- Possuem três tipos de grânulos:
 - ✓ Grânulos alfa: estes grânulos contêm betatromboglobulina, capaz de impedir a produção de prostaciclina I2 pelas células endoteliais, facilitando a adesão e agregação plaquetária; fator de Von Willebrand, o qual promove a adesão das plaquetas ao colágeno; fibrinogênio, promove a agregação plaquetária e a coagulação em si ao ser convertido em fibrina; fibronectina, substância capaz de promover a cicatrização; fator de crescimento celular, estimulante da mitose do endotélio, da musculatura lisa e dos fibroblastos;
 - ✓ Grânulos densos: contêm ADP, histamina, cálcio, serotonina (capaz de provocar a vasoconstrição e aumentar a agregação plaquetária);
 - ✓ Lisossomos: possuem hidrolases ácidas, entre elas a fosfatase ácida e a betaglucuronidase.
- Fagocitam bactérias: especialmente as bactérias gram-negativas, pois as plaquetas possuem betaliscina, que é bactericida para as gram-negativas e também é capaz de se ligar as endotoxinas.
- Formam o tampão plaquetário: o tampão plaquetário é o segundo mecanismo de hemostasia utilizado pelo organismo, logo após a vasoconstrição (estes mecanismos serão abordados adiante).

22.1 MEGACARIOCITOPOESE

A megacariocitopoese é o processo de formação das plaquetas, que também é chamada de trombocitopoese. As plaquetas são produzidas na medula óssea a partir da célula-tronco que se diferencia na UFC-MG ou unidade formadora de colônia megacariocítica, a qual passa pelas seguintes etapas:

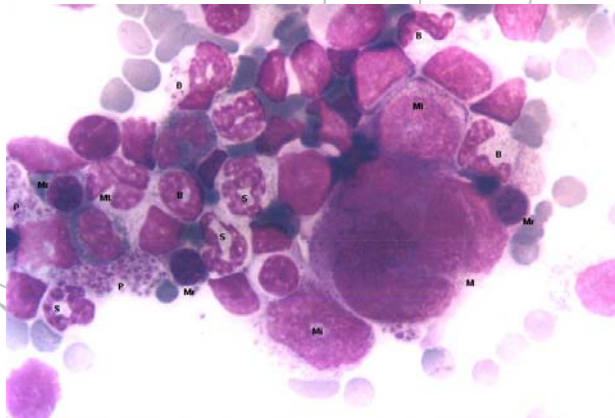
- Megacarioblasto: a UFC-MG dá origem ao megacarioblasto, o qual sofre duas divisões nucleares, no entanto, sem que ocorra divisão citoplasmática, processo chamado de endomitose ou endoreduplicação. Assim o megacarioblasto possui quatro núcleos.
- Promegacariócito: o megacarioblasto se diferencia, tornando-se multinucleado, nesta fase é iniciada a produção dos grânulos.
- Megacariócito (Figuras 72 e 73): resultado do amadurecimento do promegacariócito, o qual sofre ampliação de seu citoplasma, multilobação do núcleo e aumento da produção de grânulos. Esta célula pode chegar a conter 64 núcleos. Posteriormente, o megacariócito maduro passa a megacariócito produtivo. Geralmente, o megacariócito permanece na medula óssea, mas estende seus pseudópodes até os capilares sinusoides e ali libera as plaquetas para a circulação, contudo, eventualmente, estes podem ser liberados e migrar para o pulmão ou baço e ali continuar a produção de plaquetas até o final de sua vida útil.

FIGURA 72 - MEGACARIÓCITO (M) EM MEDULA ÓSSEA DE RATO



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

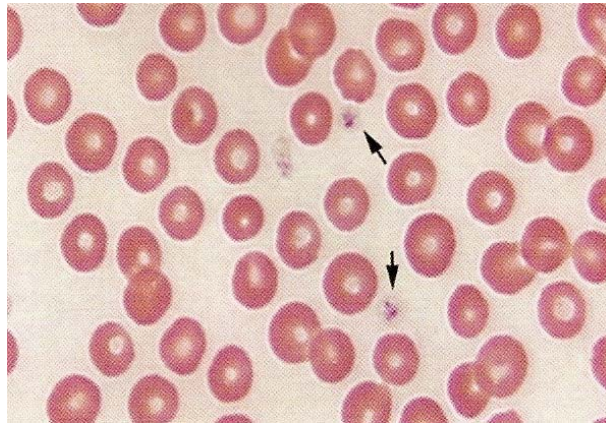
FIGURA 73 - MEDULA ÓSSEA DE SUÍNO: MEGACARIÓCITO (M), METARRUBRÓCITOS (MR), MIELÓCITOS (MI), METAMIELÓCITO (MT), BASTONETE (B), NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS (S) E PLAQUETAS (P)



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

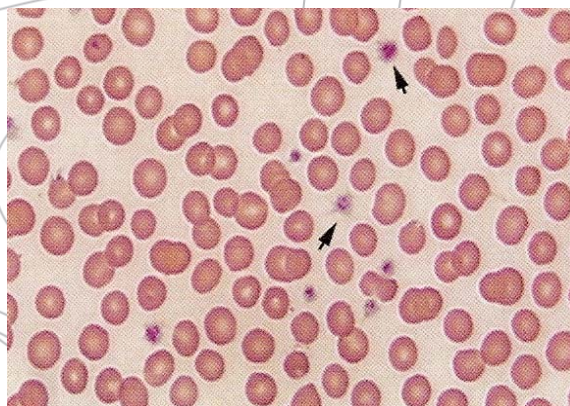
- Plaquetas (Figuras 74 e 75): as plaquetas são originadas de fragmentos do citoplasma de um megacariócito, sendo que um deles pode produzir de duas a oito mil plaquetas em um período de três a 12 dias.

FIGURA 74 - PLAQUETAS DE CÃO EM ESFREGACO SANGUÍNEO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

FIGURA 75 - PLAQUETAS DE GATO EM ESFREGACO SANGUÍNEO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

A regulação positiva da megacariocitopoese é realizada através de uma trombopoetina, aparentemente produzida pelos rins, denominada fator de estímulo da trombocitopoese, a qual atua por *feedback* negativo, isto é, quanto menor o número de plaquetas na circulação sanguínea, maiores os níveis desta trombopoetina, isto também ocorre com a eritropoetina (citada anteriormente na eritropoese).

Já a inibição é realizada por um fator de inibição da trombocitopoese produzido no baço. Este dado é importante, pois seres humanos ou animais



esplenectomizados apresentarão entre duas a seis vezes mais plaquetas do que os demais. O baço também é capaz de armazenar entre 30 e 40% das plaquetas circulantes, as quais podem ser liberadas em situações que levem à esplenocontração, produzindo uma trombocitose temporária, por cerca de 30 minutos. Outros órgãos capazes de reter plaquetas que podem ser liberadas em situações de necessidade são os pulmões.

Em termos cronológicos, a trombocitopoese leva cerca de seis dias em seres humanos e três dias em cães. Já a vida média das plaquetas formadas é de cerca de 10 dias para bovinos, ovinos e seres humanos, e cinco dias em cães. As plaquetas envelhecidas são fagocitadas pelo SMF.

22.2 HEMOSTASIA

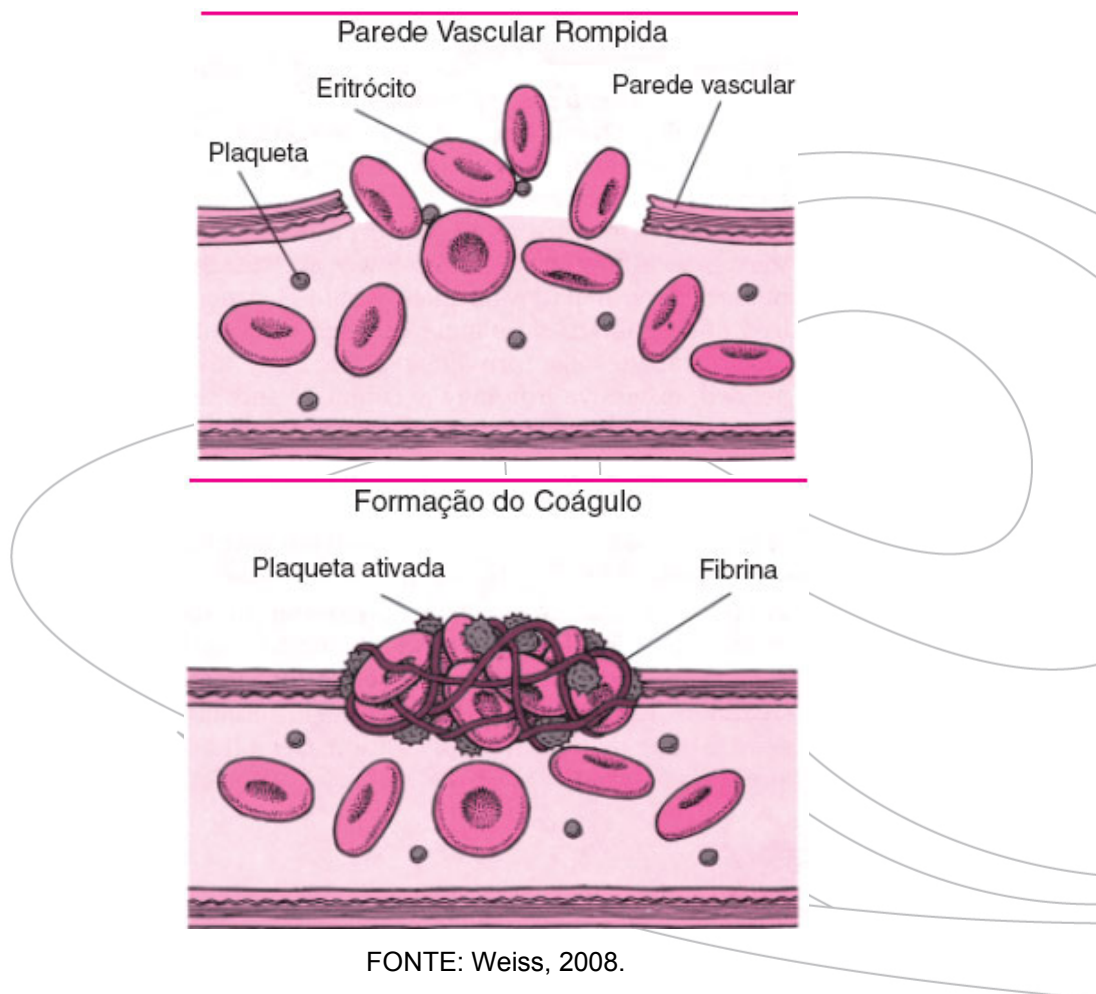
Frequentemente os vasos sanguíneos sofrem lesões em suas paredes, que desencadeiam o extravasamento do sangue, isto é, provocam hemorragia. Dependendo da extensão da lesão aos vasos e o tempo que leva para se conter a hemorragia, esta pode ser tão grave a ponto de causar a morte do animal. Para isso, o organismo conta com o mecanismo da coagulação ou hemostasia, que é responsável pela manutenção do sangue no interior dos vasos sanguíneos.

A principal ocorrência da hemostasia é a transformação do fibrinogênio, proteína circulante do sangue, em uma substância sólida e insolúvel, a fibrina. Mas para que essa transformação e a hemostasia ocorram perfeitamente são necessárias diversas etapas, que incluem a participação da parede dos vasos sanguíneos, a ativação das plaquetas, a produção de fatores da coagulação e inclusive a dissolução do coágulo para que este não se torne um trombo. Esta última ocorrência, da destruição do coágulo, é chamada de fibrinólise, e é fundamental para o equilíbrio da hemostasia.

A hemostasia começa logo após ocorrer uma lesão na parede de um vaso sanguíneo, chamada solução de continuidade. O primeiro evento a ocorrer é a retração da parede do vaso, que se contrai visando reduzir o fluxo do sangue. Em seguida, as plaquetas aderem-se ao endotélio vascular lesado formando uma

barreira física ao extravasamento do sangue, chamada de *plug* plaquetário. Então, além da adesão das plaquetas, o fibrinogênio se transforma em fibrina produzindo uma rede e prendendo também os eritrócitos e os leucócitos (Figura 76). Essas etapas serão abordadas detalhadamente a seguir.

FIGURA 76 - HEMOSTASIA E SUAS ETAPAS: LESÃO AO ENDOTÉLIO VASCULAR, ATIVAÇÃO DAS PLAQUETAS E FORMAÇÃO DA REDE DE FIBRINA



22.2.1 Vasos Sanguíneos na Coagulação

Os vasos sanguíneos mantêm o sangue no interior do sistema circulatório e assim compõem uma barreira física, impedindo as hemorragias. De acordo com o



calibre dos vasos observados, pode-se dividi-los em componentes da microcirculação, que inclui capilares, arteríolas e vênulas; e componentes da macrocirculação, na qual estão as artérias e veias. Histologicamente, a complexidade tecidual amplia em conjunto ao calibre do vaso, ou seja, capilares possuem apenas uma camada de células endoteliais sobrepostas à membrana basal; enquanto arteríolas e vênulas são formadas por endotélio, subendotélio, musculatura lisa, colágeno e fibroblastos; e as artérias e veias, as mais complexas, também dispõem de microfibrilas, componentes elásticos e vasos sanguíneos próprios, responsáveis pela sua nutrição, denominados *vasa vasorum*, do latim “vasos dos vasos”. Além disso, os vasos sanguíneos possuem terminações nervosas autônomas capazes de responder imediatamente a qualquer agressão.

Nas necessidades de coagulação, assim que ocorre uma lesão à parede destes vasos, eles se contraem (vasoconstrição), reduzem o extravasamento de sangue e facilitam a união das bordas através da formação do *plug* plaquetário. A vasoconstrição exige em primeiro lugar, que a parede do vaso sanguíneo ao redor do local afetado esteja normal e íntegra; para isso, as terminações nervosas agem provocando a diminuição do espaço lesado através da aproximação dos bordos. Outro estímulo à vasoconstrição é a presença de adrenalina e tromboxano A₂, os quais a mantêm entre 20 e 60 minutos.

22.2.2 Plaquetas na Coagulação

Apesar da vasoconstrição, o sangue consegue escapar em proporções variáveis, e as plaquetas aderem-se ao colágeno subendotelial, principalmente sobre suas fibrilas; este evento se inicia cerca de dois a três minutos depois da lesão. Para tal, as plaquetas devem estar presentes na corrente sanguínea em quantidade e qualidade (funcionamento) normais, a fim de que a hemostasia ocorra adequadamente. Além disso, há o intermédio do fator de Von Willebrand (FvW), para que haja a adesão entre o colágeno endotelial exposto e as plaquetas; e a liberação de ADP (adenosina difosfato) pelo endotélio em contração, que na presença de cálcio promove a agregação das plaquetas.

As plaquetas são responsáveis pela hemostasia primária, isto é, pela formação do *plug* plaquetário, também chamado de tampão ou agregado plaquetário, o qual é provisório e visa interromper a hemorragia até que o fibrinogênio se converta em fibrina. Por definição entende-se agregação plaquetária como a ligação entre uma plaqueta e outra e por adesão entende-se a fixação de uma plaqueta ao vaso sanguíneo.

Após a adesão à parede vascular lesada, elas sofrem uma alteração morfológica, devido a contrações intraplaquetárias estimuladas pelo FvW, passando de discoides para esféricas e emitem pseudópodes (Figura 77). Os pseudópodes (falsos pés) têm a função de ampliar a adesividade com a parede do vaso e consequentemente com outras plaquetas também.

FIGURA 77 - PLAQUETAS ATIVADAS APRESENTANDO INÚMEROS PSEUDÓPODES



FONTE: Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/laprottox/imagens/plaquetas-edema/platelets1.jpg>>, Acesso em: 20 dez. 2008.

As contrações no interior da plaqueta também fazem com que ela libere substâncias capazes de aumentar ainda mais sua adesividade e desencadear os mecanismos da coagulação (substâncias vasoativas e agregantes). A principal substância secretada é o fosfolípido ADP, que atrai mais plaquetas para o foco e inicia a agregação plaquetária, processo que inicia entre 10 e 20 segundos depois do ponto de partida e perdura por até três minutos. Outras substâncias secretadas incluem a adrenalina, noradrenalina, betatromboglobulina, serotonina, FP3, fibrinogênio, hidrolases ácidas, tromboxano A2, entre outras.



Nessa fase há uma contínua agregação das plaquetas, promovida por diversas substâncias, como cálcio, ADP, fibrinogênio, FvW, tromboxano A2, prostaglandina G2 e H2. Porém, esta agregação é reversível, visto que as plaquetas encontram-se individualizadas, o tampão ainda é permeável, fraco e sozinho não consegue impedir completamente o sangramento. A eficiência deste processo depende também do calibre do vaso acometido, sendo mais eficiente nos vasos de menor calibre, principalmente os capilares.

Justamente devido à fragilidade das plaquetas, elas se rompem e se fusionam, perdendo a individualidade, isso sim torna o tampão impermeável e sem canalículos; esta fase é chamada de metamorfose viscosa ou formação do tampão impermeável, na qual não há mais sangramento. Todavia, este tampão ainda é precário e necessita da formação da rede de fibrina para sua sustentação e manutenção.

Além disso, ocorre a liberação da PGI2 (prostaciclina) para limitação da adesão plaquetária. A PGI2 é um potente vasodilatador e antagonista da agregação plaquetária, ela se deriva do ácido araquidônico, a partir do endotélio que permaneceu íntegro.

22.2.3 Fatores da Coagulação

Os fatores da coagulação (Tabela 4) são proteínas circulantes do sangue, atuando como enzimas, mas que normalmente encontram-se inativas. Todo o processo desencadeado por estes fatores da coagulação depende da ativação de um fator para ativação do seguinte, por isso, este processo também é denominado de cascata da coagulação. O objetivo final de todas as ativações dos fatores é a transformação do fibrinogênio em fibrina, com a formação de uma rede e consolidação do *plug* plaquetário em um coágulo de caráter mais duradouro do que o primeiro.

TABELA 4 - FATORES DA COAGULAÇÃO

Número do fator	Nome do fator	Local de síntese	Dependência da vitamina K	Meia vida plasmática
I	Fibrinogênio	Fígado	-	1,5 a 6,3 dias
II	Protrombina	Fígado, macrófagos	+	2,1 a 4,4 dias
III	Tromboplastina tecidual ou tissular	Fibroblastos e membrana plasmática de células musculares lisas	-	
IV	Íons de cálcio	-	-	
V	Proacelerina	Fígado, macrófagos, megacariócitos	-	15 a 24 horas
VII	Proconvertina	Fígado, macrófagos	+	1 a 6 horas
VIII:C	Anti-hemofílico A	Fígado	-	2,9 dias
VIII:RAG	Fator de Von Willebrand	Células endoteliais e megacariócitos	-	
IX	Fator de Christmas (Anti-hemofílico B)	Fígado	+	24 horas
X	Fator de <i>Stuart-Prower</i>	Fígado, macrófagos	+	32 a 48 horas
XI	Antecedente da tromboplastina plasmática (Anti-hemofílico C)	Fígado (provável)	-	30 horas
XII	Fator de <i>Hageman</i>	Fígado (provável)	-	18 a 52 horas
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Fígado (provável)	-	4,5 a 7 dias
Precalicroína	Fator de <i>Fletcher</i>	Fígado (provável)	-	35 horas
Cininogênio de alto peso molecular	Fator de <i>Fitzgerald</i>	Fígado (provável)	-	6,5 dias

FONTE: Adaptado de Takahira (2003) e Thrall et al. (2004).

Os fatores da coagulação foram denominados por meio da utilização de números romanos, indicadores da ordem na qual foram descobertos pela ciência, sendo que não há o fator VI, pois algum tempo depois da descoberta deste foi verificado que ele na verdade se tratava do fator V ativado. O desencadeamento destes fatores da coagulação pode ocorrer por duas vias, a intrínseca e a extrínseca, as quais posteriormente se encontram na via comum (Figura 78).

A via intrínseca, ou sistema intrínseco, da coagulação é estimulada pelo contato entre o sangue e o colágeno subendotelial ou um corpo estranho, ela é desencadeada pelo contato do fator XII com algo que não corresponda à parede de um vaso sanguíneo, por exemplo, colágeno, metal ou vidro, os quais possuem a superfície negativamente carregada. Após o contato, este fator torna-se ativo e é capaz de ativar o fator XI; o fator XI ativado ativa o fator IX, que por sua vez ativa o fator VIII e este ativa o fator X. A partir do fator X ativado entra-se na via comum. A precalicreína e o cininogênio de alto peso molecular também participam, propagando a coagulação.

Aqui é importante distinguir o fato de que o FvW é uma molécula muito grande, de alto peso molecular, que serve de carreador para o fator VIII coagulante (VIII:C). Essas duas proteínas possuem moléculas diferentes e distinguíveis, com funções também bastante diferentes, já que o fator VIII: C participa da cascata da coagulação e o FvW participa da adesão plaquetária ao colágeno do endotélio. No entanto, muitos autores os consideram em conjunto e os denominam unicamente de fator VIII.

Na via extrínseca da coagulação ocorre inicialmente a ativação do fator VII, através de seu contato com a tromboplastina presente no citoplasma de células teciduais e também do endotélio, visto que esta substância é liberada após qualquer lesão que provoque o rompimento destas células. O fator VII ativado, aliado aos íons de cálcio, também ativa o fator X e desencadeia a via comum.

Os níveis de cálcio necessários na cascata da coagulação são ínfimos e jamais ocorrerá uma hipocalcemia a ponto de afetar este mecanismo, pois antes haverá prejuízos em mecanismo fisiológicos mais importantes e vitais, dos quais o cálcio participa, tais como a contração muscular e a transmissão de impulsos nervosos. Contudo, o conhecimento da participação deste mineral na coagulação possibilitou a utilização de quelantes do cálcio como anticoagulantes, o que ocorre

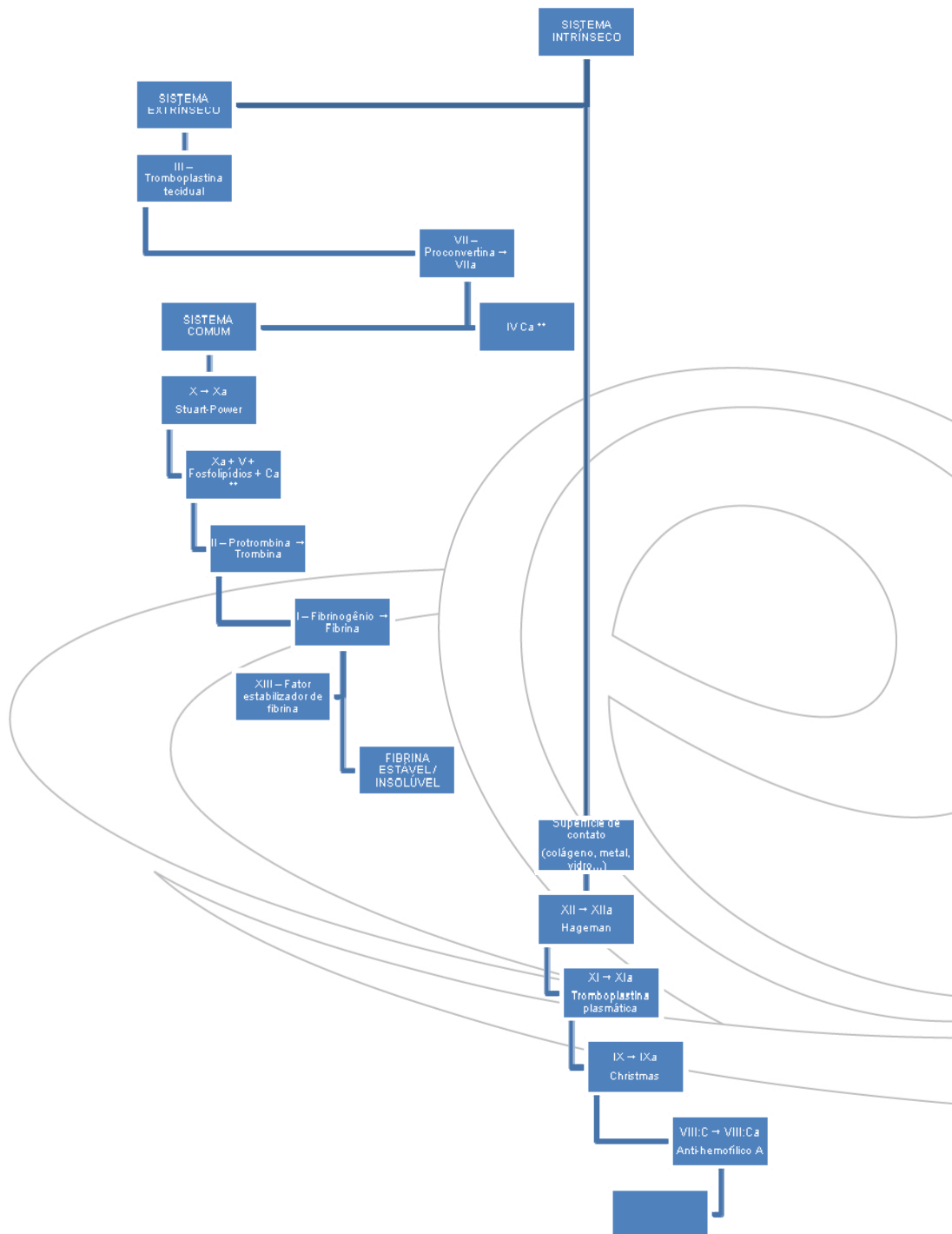


com o EDTA, possibilitando diversas análises laboratoriais.

Na via comum, o fator X ativado age em conjunto ao fator V, aos fosfolipídios plaquetários e mais íons de cálcio para formar um aglomerado de moléculas capaz de ativar a protrombina, transformando-a em trombina. A trombina, por fim, é quem ativa o fibrinogênio transformando-o em fibrina. A fibrina surge na forma de monômeros (solúveis), os quais sofrem polimerização a partir da ação do fator XIII (fator estabilizador da fibrina) e torna-se insolúvel.

Fator destacável em toda a cascata da coagulação é o papel essencial da vitamina K na ativação dos fatores II, VII, IX e X. Esses fatores são ditos vitamina K-dependentes, pois são sintetizados na forma afuncional, acarboxilada, e a partir de uma reação de carboxilação, na qual a vitamina K atua como cofator, produzem um centro de ligação para o cálcio e então passam a sua funcionalidade normal. Nesta reação, a vitamina K é convertida em metabólito inativo, chamada vitamina K-epóxido; e esta sofre a ação da enzima epóxido-redutase, que a recicla e a torna novamente ativa. Por isso, as necessidades diárias de vitamina K são bastante reduzidas e ação de anticoagulantes sobre esta vitamina produz sangramentos tão expressivos.

FIGURA 18 - ESQUEMA DA CASCATA DA COAGULAÇÃO



FONTE: Garcia-Navarro, 2005; Santos, 2005.

22.2.4 Fibrinólise

Depois da formação do coágulo e da interrupção da hemorragia, inicia-se a regeneração do tecido lesionado. Por isso, este mesmo coágulo precisa ser removido a fim de que o tecido se renove e a circulação sanguínea volte à normalidade, com a fluidez regular do sangue. Este processo, de destruição do coágulo é chamado de fibrinólise ou hemostasia terciária.

A fibrinólise começa com a degradação enzimática da fibrina insolúvel em fragmentos denominados produtos de degradação da fibrina (PDFs), os quais são removidos da circulação através da fagocitose realizada por células do SMF. Assim como a coagulação envolve uma cascata de reações químicas e enzimáticas, a fibrinólise também. Os mecanismos de controle da fibrinólise são realizados por dois tipos de substâncias produzidas pelo organismo, os ativadores e os inibidores da fibrinólise.

Os ativadores incluem proativadores e ativadores naturais liberados pelos tecidos, ativadores naturais presentes do sangue e na urina, enzimas proteolíticas (exemplo, tripsina), proativadores que funcionam conjuntamente a quinases bacterianas (exemplos, ácidos graxos, benzeno e clorofórmio). Enquanto os inibidores incluem substâncias fisiológicas, presentes na circulação, os antiproativadores e antiativadores, e também alguns inibidores sintéticos.

O início da fibrinólise ocorre com a ativação do plasminogênio, uma proenzima circulante encontrada na forma inativa que acaba por ser incorporada ao coágulo durante sua formação. O plasminogênio é sintetizado pelo fígado, tendo seu nível elevado em processos inflamatórios e reduzido nas doenças hepáticas; e ao ser ativado, por meio de ativadores liberados pelos tecidos, ele se transforma em plasmina.

A plasmina, a forma ativada do plasminogênio, atua sobre a fibrina insolúvel digerindo ligações específicas desta; contudo, a ação da plasmina não é única sobre a fibrina, ela também age sobre o fibrinogênio e os fatores V e VIII. Isto demonstra o quanto os sistemas de coagulação e fibrinólise estão intimamente relacionados, e que qualquer alteração no funcionamento de um também prejudica o outro.



Outra ocorrência da fibrinólise é a produção de histoquinas, ativadores fisiológicos do plasminogênio, assim que se forma o coágulo. As histoquinas são produzidas pelo endotélio vascular e pelos lisossomos. As histoquinas hidrolisam o plasminogênio, convertendo-o a plasmina, a qual age degradando a fibrina, conforme citado anteriormente. A porção sanguínea do coágulo é carregada pela própria circulação, enquanto os PDFs são eliminados pelo SMF.

O controle da fibrinólise é mantido fisiologicamente pela ação de antiplasminas circulantes, sendo que as principais são a alfa-2-macroglobulina, a alfa-1-globulina e a alfa-antitripsina. De modo geral, o plasma tem uma ação plasmino-inibidora 10 vezes maior do que plasmino-formadora. Assim, a ativação das antiplasminas se baseia na ação local, dentro do próprio coágulo, e não na ação circulante da plasmina, visto que a ação local exige maior necessidade de controle da dissolução do trombo.

A sequência de acontecimentos para dissolução do trombo ocorre da seguinte forma: o plasminogênio é adsorvido à fibrina e incorporado ao coágulo em formação; localmente há uma exclusão seletiva dos inibidores da plasmina; os ativadores do plasminogênio infiltram-se e a fibrinólise ocorre.

23 ALTERAÇÕES DA HEMOSTASIA

As coagulopatias, também chamadas doenças hemorrágicas, podem ser causadas por disfunções nas plaquetas, nos vasos sanguíneos e na cascata da coagulação, o que pode acontecer isoladamente ou em conjunto. De modo geral, as coagulopatias de causa plaquetária aparecem na forma de hemorragias petequiais (pequenos pontos hemorrágicos) ou púrpuras (manchas arroxeadas, geralmente formadas por várias petéquias), as quais podem se manifestar tanto na pele, nas mucosas como nos órgãos internos.

Os sangramentos espontâneos são observados apenas nas situações em que a redução do número de plaquetas é muito significativa, com contagens inferiores a 10 mil plaquetas por microlitro de sangue. Já nas coagulopatias decorrentes de problemas da cascata da coagulação, entre elas as hemofilias,



geralmente ocorrem hemorragias profusas, onde foi puncionada uma veia, por exemplo, após uma cirurgia ou algum trauma. Como nesses casos as funções vascular e plaquetária se mantêm regulares, a hemorragia não é imediata à lesão, mas geralmente ocorre após alguns minutos ou até uma ou duas horas. Podem ocorrer hemorragias em tecidos mais profundos ocasionando hemoartroses, hematomas subcutâneos, sangramento gastrointestinal (por exemplo, melena), urogenital e até neurológico.

23.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

O diagnóstico das coagulopatias depende do conhecimento do histórico do animal, da efetivação de uma anamnese e exame clínico adequados, assim como da realização de testes laboratoriais direcionados para a hemostasia. Fato importante, anterior ao exame físico e laboratorial, é a avaliação do sangramento e sua diferenciação de um sangramento comum, decorrente de uma lesão ou doença, de um sangramento exacerbado causado por falha no mecanismo da coagulação.

Na anamnese de um paciente suspeito de coagulopatia devem ser incluídas questões sobre acidente(s) hemorrágico(s) pregresso(s), a época em que aconteceu, como aconteceu, a duração da hemorragia, sua gravidade e extensão, assim como o tratamento administrado e a resolução do fato. Deve-se questionar também sobre a existência de parentes com doenças semelhantes, especialmente sobre os pais e avós e sobre a administração recente ou atual de algum medicamento.

Questões importantes incluem o tempo de sangramento, se iniciado logo após a lesão ou algum tempo depois; a idade do animal em questão e questões sobre drogas que estejam sendo administradas ou que o animal possa ter tido contado, incluindo também os rodenticidas. No exame clínico são procuradas e localizadas possíveis petéquias ou púrpuras, sinais de sangramentos do trato gastrointestinal e urinário e deformidades nas articulações, resultantes de hemoartrose. Outros achados importantes são icterícia, febre, esplenomegalia, sinais de insuficiência hepática, hepatomegalia e linfadenomegalia (Tabela 5). A

presença de ectoparasitos também deve ser verificada e incluir nos exames a procura por hemoparasitos.

TABELA 5 - PRINCIPAIS ALTERAÇÕES HEMOSTÁTICAS E SINAIS CLÍNICOS MAIS COMUNS

Hemostasia	Possíveis alterações	Sinais clínicos
Hemostasia Primária (vasoconstrição e agregação plaquetária)	Defeitos vasculares; Alterações quantitativas ou qualitativas das plaquetas	Petéquias (< 0,5 cm) e equimoses; Hemorragias múltiplas em mucosas e serosas; Sangramentos imediatos
Hemostasia Secundária (coagulação)	Deficiências hereditárias ou adquiridas de fatores da coagulação; Defeitos de síntese dos fatores da coagulação; Consumo excessivo dos fatores da coagulação	Equimoses, hematomas e hemorragias cavitárias; Sangramentos tardios, geralmente induzidos por traumas ou cirurgias
Hemostasia Terciária (fibrinólise)	Estímulos excessivos da fibrinólise; Liberação de substâncias ativadoras da coagulação	Tromboses; Infartos, por exemplo, renal ou cardíaco; Hemorragias diversas

FONTE: Adaptado de Takahira, 2003.

Laboratorialmente (Tabela 6), há três tipos diferentes de testes, aqueles que avaliam a integridade capilar, os que avaliam as plaquetas quantitativa e qualitativamente, e os que avaliam a cascata da coagulação. Os dois primeiros tipos analisam a hemostasia primária e os demais a secundária. As técnicas específicas de tais testes serão abordadas no módulo IV. Para avaliar a integridade dos vasos sanguíneos utiliza-se o teste de fragilidade capilar, de uso questionável em medicina veterinária. Este teste consiste em exercer pressão sobre determinada região da pele e verificar se houve rompimento dos capilares subcutâneos.

Na avaliação das plaquetas utiliza-se a contagem de plaquetas, o tempo de sangramento (TS), a retração do coágulo e a agregação plaquetária. E na avaliação da cascata da coagulação utilizam-se o tempo de coagulação (TC) e o tempo de



tromboplastina parcial ativada (TTPA), para avaliação do sistema intrínseco, e o tempo de atividade da protrombina (TAP), para avaliação do sistema extrínseco; quando ambos estão aumentados, o problema geralmente se deve à via comum. A dosagem do fibrinogênio plasmático também é utilizada.

TABELA 6 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS COAGULOPATIAS

Coagulopatia	Defeito	Plaquetas	TS	TC	TTPA	TAP
Hemofilia A	Fator VIII	N	N	A	A	N
Hemofilia B	Fator IX	N	N	A	A	N
Hemofilia C	Fator XI	N	N	A	A	N
Deficiência do fator XII	Fator XII	N	N	A	A	N
Doença de Von Willebrand	Fator VIII	N	A	A	A	N
Deficiência do fator VII	Fator VII	N	N	N	N	A
Deficiência de fibrinogênio	Fibrinogênio	N	N	A	A	A
Ação da vitamina K	Fatores II, VII, IX, X	N	N	A	A	A
CID	Vários fatores	D	A	A	A	A
Trombocitopenia	Plaquetas	D	A	N	N	N
Trombocitopatia	Plaquetas	D / N	A	N	N	N
Hepatopatia	Vários	N	N	A	A	A

FONTE: Adaptado de Garcia-Navarro (2005).

*Legenda: TS – tempo de sangramento; TC – tempo de coagulação; TTPA – tempo da tromboplastina parcial ativada; TAP – tempo de atividade da protrombina; N – normal; A – aumentado; D – diminuído.

23.2 HEMOSTASIA PRIMÁRIA – DESORDENS VASCULARES E PLAQUETÁRIAS

As coagulopatias de causas vasculares ou plaquetárias, ou seja, aquelas que afetam a hemostasia primária, podem se dever a defeitos dos vasos sanguíneos ou alterações quantitativas (trombocitopenias) ou qualitativas (trombocitopatias) das plaquetas. As trombocitopenias, redução do número de plaquetas circulantes, são mais comuns e podem acontecer por diminuição da produção pela medula óssea ou



por aumento na destruição ou utilização. As primeiras são chamadas trombocitopenias hipoplásicas ou aplásicas, enquanto as segundas são denominadas de trombocitopenias de consumo. As trombocitopatias representam as disfunções plaquetárias e são menos comuns, ocorrendo ainda que o número de plaquetas se mantenha normal.

23.2.1 Desordens Casculares

As desordens vasculares ocorrem porque os vasos são o primeiro mecanismo utilizado pelo organismo para tentar controlar um sangramento. Quando existem alterações estruturais (morfológicas) preexistentes ou alterações decorrentes de processos imunomediados, tais como depósito de imunocomplexos ou síndrome do anticorpo antifosfolípide, ou ainda devido a processos inflamatórios dos vasos que levem à vasculite ou fragilidade capilar, haverá diminuição da capacidade de resposta e de contração destes vasos.

23.2.2 Trombocitopenias

As trombocitopenias são coagulopatias causadas por uma diminuição do número normal de plaquetas estimado para a espécie em questão (Tabela 7). As trombocitopenias podem decorrer de deficiências medulares, aumento na destruição, aumento no consumo destas ou ainda aumento de seu sequestro por determinados órgãos. Os sangramentos espontâneos geralmente ocorrem apenas quando as contagens de plaquetas são inferiores a 50 mil por microlitro (μl) de sangue.

TABELA 7 - VALORES NORMAIS DE PLAQUETAS NOS ANIMAIS DOMÉSTICOS

Animal	Número de plaquetas (x 1000/ µl de sangue)
Bovino	100 a 800
Caprino	300 a 600
Equino	100 a 350
Canino	200 a 500
Felino	300 a 800
Ovino	250 a 750
Suíno	400 a 720

FONTE: Adaptado de Garcia-Navarro, 2005.

Nas situações em que a medula óssea diminui a produção de plaquetas ocorrem as trombocitopenias hipoplásicas e quando não há mais produção destes componentes do sangue pela medula, diz-se que esta se encontra aplásica. As causas de trombocitopenias hipoplásicas ou aplásicas podem ser:

- Tóxicas, devido à administração de drogas mielossupressoras, como fenilbutazona, ciclofosfamida, vincristina, tolbutamida, clorpropamida, clorpromazina, penicilina, tiazidas, estrógenos e cloranfenicol;
- Infecções, tais como a erlichiose canina ou a erlichiose equina;
- Radiação (Raio-X).

Em outros casos, a medula também diminui a produção de plaquetas porque houve uma substituição dos megacariócitos por outro tipo celular, condição chamada de metaplasia. A metaplasia ocorre em diversos tipos de leucemias, linfoma, mieloma e mielofibrose. Casos como estes, que ocorrem por acometimento da medula óssea, geralmente estarão associados à pancitopenia, porque todos os tipos celulares serão afetados, a não ser nas leucemias e o tipo celular leucêmico.

Outro fenômeno que ocorre na medula óssea é a trombocitopoeise ineficaz, ou seja, há produção normal de plaquetas, porém grande parte destas morre antes de alcançar a corrente sanguínea; isto ocorre quando há deficiência de folato (vitamina B12). Situações mais raras observadas entre as causas de trombocitopenia são a trombocitopenia familiar e a primária. A trombocitopenia



familiar é uma condição congênita, de genética recessiva, muito rara nos animais; e a trombocitopenia primária decorre de defeitos intrínsecos da medula óssea que afetem a trombocitopoese.

As trombocitopenias por aumento da destruição das plaquetas geralmente têm origem imunológica, isto é, acontecem pela ação de anticorpos que atacam as plaquetas. Estas trombocitopenias nem sempre estarão acompanhadas por pancitopenia e avaliação da medula óssea será importante, para o tratamento e o prognóstico do animal. Esse tipo de trombocitopenia pode ser causado por:

- Administração de drogas capazes de sensibilizar ou destruir a membrana da plaqueta, tais como a quinidina, derivados da sulfa, oxitetraciclina, estreptomicina, eritromicina, penicilina, fenilbutazona e tiazidas;
- Pela ação de aloanticorpos antiplaquetas (aloanticorpos são também chamados de isoanticorpos, pois são produzidos contra antígenos provenientes de indivíduos geneticamente diferentes, mas da mesma espécie), que surgem na gestação ou após transfusões sanguíneas incompatíveis;
- Pela ação de autoanticorpos produzidos em doenças imunomediadas como o lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica imunomediada e a púrpura trombocitopênica.

Também ocorrem as trombocitopenias por aumento do consumo de plaquetas, situação nas quais é comum que ocorram plaquetas gigantes (megatrombócitos), pois estas representam plaquetas jovens e indicam regeneração medular da linhagem megacariocítica. Entre as causas de trombocitopenias de consumo estão extensas hemorragias; doenças infecciosas hemorrágicas como a leptospirose e a peste suína; trombocitopenias por púrpura trombótica trombocitopênica, síndrome da uremia hemolítica e CID.

Por fim, há ainda as trombocitopenias por elevação do sequestro das plaquetas, a qual ocorre porque o baço é capaz de armazenar mais do que um terço das plaquetas circulantes, o que ocorre fisiologicamente. Em situações de esplenomegalia, anestesia por barbitúricos, hemoparasitoses, processos hemolíticos



e neoplasias, uma maior quantidade de plaquetas é sequestrada pelo baço causando trombocitopenia; o sequestro pode chegar a 75% das plaquetas circulantes. Outro órgão capaz de armazenar plaquetas e gerar quadros de trombocitopenia é o fígado, que age desta forma em ocasiões de hepatomegalia. Situações de hipotermia, endotoxemia e neoplasias também podem elevar o sequestro de plaquetas e produzir uma trombocitopenia.

O oposto a trombocitopenia, a trombocitose, ou seja, o aumento do número de plaquetas circulantes em relação ao valor de referência da espécie em análise também ocorre. As trombocitoses podem ser primárias ou secundárias, chamadas de reativas. Entre as causas mais específicas de trombocitose estão:

- Trombocitose maligna: devido a uma leucemia granulocítica ou megacariocítica;
- Trombocitose transitória: devido à mobilização de plaquetas do baço ou do pulmão, especialmente após exercícios;
- Trombocitose reativa: decorrente de doenças crônicas, deficiência de ferro, hiperadrenocorticismos, neoplasias ou desordens do trato gastrointestinal ou endócrino.

23.2.3 Trombocitopatias

Nas trombocitopatias, não é necessário que o número de plaquetas encontre-se alterado, podendo estar tanto normal quanto alterado. Porém, independente da quantidade de plaquetas presentes na circulação, seu funcionamento é falho. As trombocitopatias podem ser congênicas ou adquiridas.

Entre as trombocitopatias congênicas ou primárias, bastante raras, estão:

- Trombastenia de Glanzmann, doença congênita, autossômica recessiva, descrita apenas em seres humanos e cães, que se deve à deficiência do receptor GP IIb/IIIa, onde se liga o fibrinogênio.
- Deficiência de estoque ou produção de substâncias plaquetárias, como cálcio, FvW, ADP e outras;
- Deficiência dos receptores de membrana;



- Deficiência do receptor GP IbIX, onde ocorre a ligação do FvW, chamada de síndrome de *Bernard-Soulier*,
- Trombopatia do *Basset Hound*, que provoca falha na agregação plaquetária;
- Síndrome de *Chediak-Higashi*, a qual prejudica a agregação plaquetária e já foi descrita em bovinos e felinos.

Já as trombocitopatias adquiridas ou secundárias devem-se a distúrbios orgânicos como uremia, disproteinemia (alteração dos níveis séricos das proteínas plasmáticas, que afetam as membranas das plaquetas diminuindo sua aderência), hepatopatias, doenças mieloproliferativas ou leucemias e também certas doenças infecciosas, como a erlichiose.

A uremia causa trombocitopatia, pois nas nefropatias há retenção de derivados do metabolismo da ureia, como ácidos guanidino succínicos e ácidos fenólicos, que têm capacidade de diminuir a produção do tromboxano A2 e elevar a produção de prostaciclina I2, levando a um prejuízo na agregação e na adesividade plaquetárias.

A administração de drogas também pode levar à trombocitopatia através de mecanismo semelhante à uremia; estas drogas inibem a ciclo-oxigenase afetando a produção de tromboxano A2 e acarretando diminuição da agregação plaquetária. Algumas drogas acometem as plaquetas de modo irreversível, exigindo que haja nova produção destas. Drogas que acometem as plaquetas de modo irreversível incluem o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais.

O buprofen, a fenilbutazona e o indomethacin causam inibição da agregação, porém de modo reversível às plaquetas, enquanto sulfonamidas, penicilinas e tranquilizantes prozamínicos causam respostas variáveis. Entre as doenças mieloproliferativas é possível que ocorram duas situações. Na primeira, as células em maior número podem ser eritrócitos ou leucócitos e há uma consequente trombocitopenia, por redução do espaço intramedular destinado à megacariocitopoese. E outra situação é o que ocorre nas leucemias megacariocíticas, quando há um aumento na produção de plaquetas, porém estas são morfológica e funcionalmente alteradas.

23.2.4 Alterações Morfológicas e Parasitas de Plaquetas

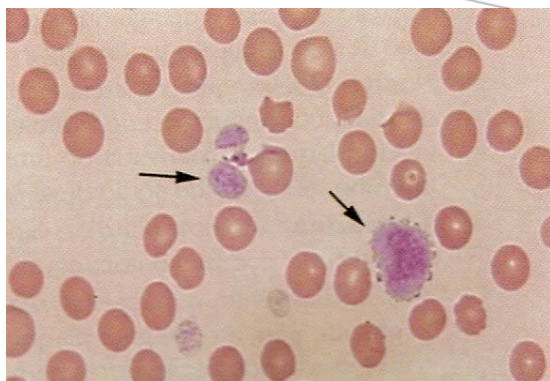
Morfológicamente, não ocorrem diversas alterações nas plaquetas, assim como ocorre com os eritrócitos ou leucócitos, no entanto, estas podem ocorrer e devem ser analisadas. Quanto ao hemoparasitos, há apenas um que determina exclusivamente alterações na morfologia das plaquetas, que é o *Anaplasma platys* (antigo *Ehrlichia platys*) e será discutido a seguir.

Macroplaquetas (Figura 79)

As macroplaquetas, também chamadas de plaquetas de estresse ou megaplaquetas, são plaquetas grandes em relação às liberadas normalmente pela medula óssea da espécie em questão. Sua verificação é especialmente possível pela comparação entre o tamanho destas e o tamanho dos eritrócitos em um esfregaço sanguíneo.

Estas plaquetas são metabólicas e funcionalmente mais ativas do que aquelas de tamanho normal. Elas são geralmente liberadas quando há demanda maior da medula óssea. Apenas nos gatos, a presença de macroplaquetas não é considerada uma alteração morfológica e pode ocorrer em qualquer estado, independente de uma doença ou não.

FIGURA 79 - MACROPLAQUETAS EM SANGUE PERIFÉRICO DE CÃO.
OBSERVA-SE QUE A MAIOR DELAS ENCONTRA-SE ATIVADA (WRIGHT
MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

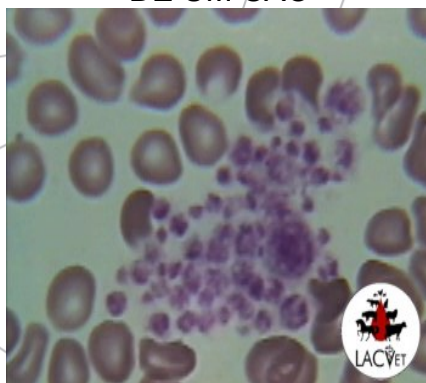
Plaquetas ativadas (Figura 80)

A presença de plaquetas ativadas geralmente se deve à demora na coleta. Morfologicamente, as plaquetas ativadas aparecem emitindo pequenas e finas projeções a partir de seu citoplasma, que são os pseudópodes.

Agregados plaquetários (Figuras 81 e 82)

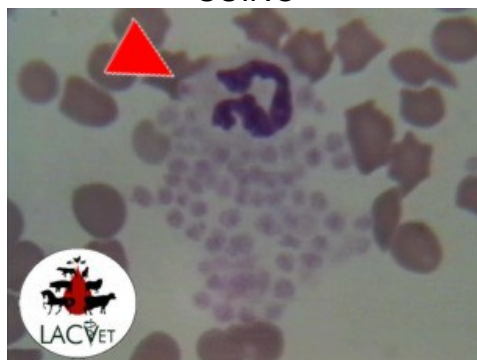
Os agregados plaquetários, em grande parte dos casos também se deve à demora na coleta e ativação das plaquetas no interior da seringa ou do frasco de coleta, porém algumas doenças, como as hemoparasitoses, podem desencadear esse processo. Os agregados são observados como amontoados de plaquetas, próximas umas às outras, geralmente ativadas e de difícil distinção individual entre elas.

FIGURA 80 - AGREGADO PLAQUETÁRIO EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO DE UM CÃO



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

FIGURA 81 - NEUTRÓFILO SEGMENTADO E AGREGADO PLAQUETÁRIO EM SUÍNO



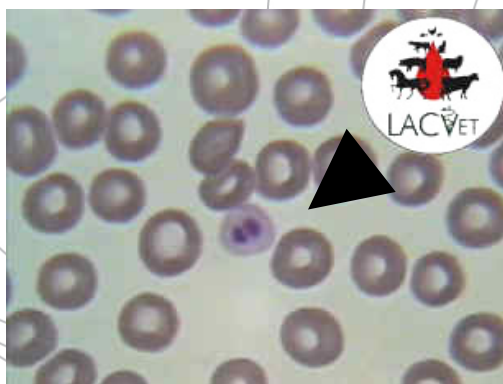
FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_suinos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

Anaplasma platys (Figura 83)

A bactéria *Anaplasma platys* é a única a produzir alterações morfológicas, ou seja, a presença de mórulas exclusivamente nas plaquetas. A bactéria *Ehrlichia canis* também é capaz de produzir mórulas em plaquetas, porém sua preferência é por leucócitos, especialmente os monócitos e os linfócitos. Como morfológicamente as mórulas de ambas são indistinguíveis não será possível diferenciá-las apenas a partir de um esfregaço sanguíneo, sendo necessária a utilização de exames mais específicos, como a PCR (reação em cadeia de polimerase) para diferenciação da espécie.

A *Anaplasma platys* é o agente da trombocitopenia cíclica em cães, é transmitida por carrapatos da espécie *Rhipicephalus sanguineus*. Morfologicamente, suas mórulas têm tamanho variável e aparece na cor azul ou púrpura.

FIGURA 82 - MÓRULA EM PLAQUETA DE CÃO, POSSIVELMENTE *ANAPLASMA PLATYS*



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>.

Acesso em: 27 set. 2008.

23.3 HEMOSTASIA SECUNDÁRIA – DESORDENS DA CASCATA DA COAGULAÇÃO

Disfunções hemorrágicas decorrentes de alterações na cascata da coagulação podem ser originadas por problemas da via intrínseca, da via extrínseca ou até mesmo das duas. As causas das coagulopatias podem ser primárias ou

genéticas, as quais são extremamente raras, ou secundárias ou adquiridas, que são mais comuns.

23.3.1 Coagulopatias do Sistema Intrínseco

As coagulopatias do sistema intrínseco são chamadas de hemofilias e incluem as seguintes formas:

- Hemofilia A (Clássica): deve-se a uma alteração do fator VIII, transmitida por um gene recessivo ligado ao cromossomo X, por isso a doença apenas se manifesta clinicamente nos machos ou nos caso de intensa consanguinidade. A hemofilia A já foi descrita em diversas espécies de cães, em gatos, equinos, suínos e bovinos da raça *Hereford*. Os sinais clínicos incluem hemoartrose, hematomas e sangramento pelo trato gastrointestinal e urogenital.
- Hemofilia B: bastante semelhante à hemofilia A, porém o defeito está presente no fator IX; clinicamente, ocorrem hemorragias raras e discretas. A hemofilia B já foi descrita em algumas raças de cães e de gatos, acometendo clinicamente apenas os machos.
- Hemofilia C: nesta forma de hemofilia o defeito ocorre no fator XI e clinicamente também são observadas apenas hemorragias raras e discretas; somente em casos de cirurgias podem ocorrer sangramentos superiores a 24 horas. A hemofilia C já foi descrita em cães da raça *Springer Spaniel*, bovinos holandeses e caprinos.
- Deficiência do fator XII: de sintomatologia semelhante às hemofilias. Afeta *Poodles*, *Pointer Alemão*, *Sharpei* e gatos.
- Doença de *von Willebrand* (vWD): esta doença se caracteriza por hemorragias imediatas às lesões, que podem ser intensas e até colocar em risco a vida do paciente. Elas ocorrem após cirurgias ou mesmo simples punções venosas. Entre 10 e 60% dos casos de vWD deve-se a uma deficiência do FvW acompanhada de mau funcionamento das

plaquetas. Geneticamente, é transmitida por um gene autossômico, portanto não tem relação com o sexo. A vWD já foi amplamente descrita em seres humanos, na veterinária, já foi identificada em suínos e mais de 54 raças de cães, especialmente das raças *Dobermann*, *Pointer Alemão* e *Scottish Terrier*.

Em seres humanos também foi descrita a deficiência do fator XII, contudo sem causar problemas clínicos. Nos animais, esta deficiência ainda não foi descrita. Laboratorialmente, as hemofilias caracterizam-se por apresentar TAP e plaquetas normais, porém com TTPA aumentado.

23.3.2 Coagulopatias do Sistema Extrínseco

Apenas uma forma de coagulopatia do sistema extrínseco se destaca, a deficiência do fator VII. A deficiência do fator VII possui discreta tendência hemorrágica, que geralmente ocorre após cirurgias. Afeta os *Beagles* mais comumente, mas já foi observada em outras raças de cães. Laboratorialmente, essa coagulopatia se caracteriza por apresentar TAP aumentado, enquanto as plaquetas e o TTPA se mantêm normais.

23.3.3 Coagulopatias de Ambos os Sistemas

As formas de coagulopatias que acometem os dois sistemas da cascata da coagulação são:

- Intoxicação por dicumarínicos: especialmente a varfarina, um veneno bastante utilizado contra ratos, à base de dicumarol ou antivitamina K. Animais intoxicados com varfarina apresentam hemorragias em cavidades corporais, no trato gastrintestinal, nos músculos e também no tecido subcutâneo, dificilmente formam-se petéquias e a contagem de



plaquetas é geralmente normal. Em alguns casos, o TAP pode se apresentar normal, o que levará à falha no diagnóstico. A administração de vitamina K endovenosa dissolve o processo e geralmente normaliza o TAP em seis horas.

- Deficiência de vitamina K: esta deficiência raramente é de origem alimentar e geralmente tem relação com dificuldades em sua absorção, já que sua natureza é lipídica e depende da atuação regular dos sais biliares, assim quando estes sais estão diminuídos ou há alguma obstrução que impede a chegada dos sais biliares ao intestino fica reduzida a absorção de vitamina K. Outra situação que pode levar à deficiência da vitamina K é a utilização prolongada de antibióticos, eliminando a flora bacteriana normal do intestino, responsável pela produção desta vitamina, ou em hepatopatias que podem prejudicar a utilização desta vitamina. Clinicamente, as manifestações e o tratamento são semelhantes à intoxicação por dicumarínicos. A saber, os fatores da coagulação dependentes da vitamina K para serem ativados são II, VII, IX e X.
- Hepatopatias graves: tendo em vista que o fígado é o principal local de produção da maioria dos fatores da coagulação, caso este se encontre gravemente comprometido, também estará comprometida a produção dos fatores da coagulação. Clinicamente só ocorrem manifestações nos casos de hepatopatias bastante graves. Um teste utilizado para avaliar esta condição é o teste de depuração da bromosulfaleína, o qual aparece com tempo aumentado, e ainda a determinação da atividade do fator VII (proconvertina), pois este é o fator da coagulação que apresenta a vida média mais curta em comparação aos demais, sendo útil no diagnóstico diferencial entre hepatopatias aguda ou crônica. É válido citar que em gatos com lipidose hepática, as alterações nos fatores da coagulação são observadas em cerca de metade dos animais.
- Deficiência do fator X: esta deficiência é transmitida por um gene recessivo. Nos casos dos homozigotos, estes nascem mortos ou morrem



logo após o nascimento, devido a hemorragias no cordão umbilical ou nas cavidades corporais. Os heterozigotos possuem defeito discreto, geralmente observado apenas após cirurgias; neles, entre 10 e 65% têm atividade normal do fator X. Afeta cães das raças *Cocker Spaniel* e *Jack Russel Terrier*.

- Deficiência do fibrinogênio: a deficiência do fibrinogênio geralmente se deve a CID ou doenças graves do fígado. A deficiência congênita do fibrinogênio é rara, mas já foi descrita em cães e caprinos, com sintomas de hemoartrose, sangramento umbilical, nas mucosas e tecido subcutâneo. A intoxicação por heparina pode disfarçar a deficiência do fibrinogênio.

Laboratorialmente, as coagulopatias que atuam tanto na via intrínseca como extrínseca manifestam TAP e TTPA aumentados, e apenas plaquetas normais. No caso de suspeita de deficiência no fibrinogênio deve-se proceder à mensuração deste, descartando a presença de anticoagulantes circulantes ou anticoagulante na amostra em excesso.

23.3.4 Coagulação Intravascular Disseminada

A CID ou coagulação intravascular disseminada é tratada em item isolado por possuir características particulares diferenciadas dos demais problemas da coagulação. Ela é considerada uma síndrome adquirida, na qual ocorre a ativação conjunta dos mecanismos de coagulação e também de fibrinólise no interior dos vasos sanguíneos, por isso é considerada um indicador de mal prognóstico.

Sua ocorrência é sempre secundária à presença de outra patologia, geralmente grave, como uma neoplasia, doenças metabólicas ou infecções que acompanham toxemia (pois as toxinas bacterianas são capazes de ativar o fator XII da coagulação). A manipulação excessiva dos órgãos com lesões vasculares significativas, como ocorre nas queimaduras, cirurgias cruentas e determinadas viroses também podem desencadear a CID, por estimularem a liberação da



tromboplastina tissular (fator III).

Picadas de certos animais peçonhentos e hemoparasitos também podem desencadear a CID por provocarem uma reação em cadeia por meio da liberação do ADP presente no interior dos eritrócitos. ADP estimula a agregação plaquetária e a ativação das plaquetas, o que ativa o fator XII e leva a uma coagulação exacerbada, pois não a cessação do estímulo.

As lesões vasculares determinadas por estas causas provocam o início da coagulação no interior dos vasos sanguíneos, e a fibrina formada logo estimula a fibrinólise. Por isso, já ocorre um consumo inicial das plaquetas e dos fatores da coagulação, que se agrava, pois a presença de PDFs (produtos de degradação da fibrina) age como inibidores da função plaquetária desencadeando o surgimento de petéquias. Consequentemente a estes estímulos, agindo em conjunto e de modo desequilibrado, podem ocorrer hemorragias importantes, localizadas ou generalizadas, em mucosas, boca, trato gastrointestinal, urogenital e sistema neurológico, levando o animal a óbito.

Portanto, a instalação da CID representa risco de morte para o paciente, por isso ela deve ser tratada como uma emergência e clinicamente, as petéquias podem ser o único sinal observado. Nos exames laboratoriais são observados megatrombócitos (devido à regeneração medular) e fragmentos de eritrócitos (devido à eritrólise provocada pelas redes da fibrina no interior dos vasos) nos esfregaços sanguíneos. A contagem de plaquetas encontra-se bastante diminuída em contraponto ao número de megacariócitos presentes na medula óssea, que se encontra aumentado. Esta última característica faz com que a CID seja designada por muitos como coagulopatia de consumo.

Além da diminuição drástica na contagem de plaquetas, na CID observa-se o TAP e TTPA frequentemente aumentados, e deve-se proceder à pesquisa de PDFs ou dímeros da fibrina na corrente sanguínea, o que pode ser feito utilizando-se kits comerciais específicos.

24 PLASMA

O plasma é a porção líquida do sangue (Figura 84), a qual permite inúmeras avaliações bioquímicas devido à sua composição bastante heterogênea, contendo açúcares (especialmente glicose), proteínas diversas, lipídios, hormônios, minerais e microminerais.

FIGURA 83 - CAPILAR SANGUÍNEO APÓS CENTRIFUGAÇÃO EVIDENCIANDO O PLASMA (CHAVE)



FONTE: Disponível em: <<http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/atuacao.php>>. Acesso em: 26 jan. 2009.

Todas essas substâncias têm participação no metabolismo do animal e sua mensuração pode levar a conclusões diferenciadas sobre o diagnóstico e o prognóstico do paciente, visto que elas possuem diversas configurações químicas e funções importantes, como a manutenção do equilíbrio ácido-base e a pressão coloidosmótica. No entanto, a discussão sobre a avaliação específica de todos esses compostos não é um objetivo deste curso, por isso não será abordada; aqui será focada a discussão de avaliações do plasma que podem e costumam ser feitas em conjunto ao hemograma.

As avaliações do plasma realizadas simultaneamente ao hemograma são as proteínas plasmáticas totais (PPT), o fibrinogênio (F) e índice ictérico (II). Essas determinações são realizadas em conjunto ao exame de sangue devido à facilidade

de realização e aproveitamento do tubo capilar utilizado para aferição do hematócrito ou volume globular (discutido no Módulo sobre Eritrócitos). As técnicas específicas serão descritas no próximo módulo.

24.1 PROTEÍNAS PLASMÁTICAS TOTAIS

As proteínas plasmáticas totais ou PPT referem-se a todas as proteínas do plasma, que são compostas pela albumina e pelas globulinas. As determinações das proteínas plasmáticas totais em acompanhamento ao hemograma são úteis para avaliação dos líquidos e eletrólitos, e ainda no diagnóstico de anemia.

A albumina é a proteína mais abundante do plasma, pois representa entre 35 a 50% de todas as proteínas encontradas. Ela é sintetizada pelo fígado, assim como a maioria das demais proteínas, em uma taxa diária de 150 a 200 mg/kg em todas as espécies de animais domésticos; a taxa de produção da albumina nunca é elevada, mas pode haver diminuição em problemas hepáticos, por exemplo. As funções da albumina são:

- Manter a pressão oncótica do plasma, onde se pode dizer que a albumina é responsável por cerca de 75% da manutenção dos líquidos no interior dos vasos sanguíneos;
- Servir como o maior reservatório de aminoácidos do organismo;
- Transportar a maior parte dos componentes do plasma, exceto aqueles que possuem substâncias específicas para seu transporte, por exemplo, o ferro e o cobre.

Esse transporte de substâncias através da albumina as torna solúveis e facilmente transportáveis pelo sangue, impedindo ainda que sejam eliminadas pelos rins. Com isso, estes compostos podem ser catabolizados por todos os tecidos metabolicamente ativos do organismo e diversas substâncias são carreadas de um lado a outro do corpo do animal. A meia-vida da albumina é variável conforme a espécie em questão, sendo de cerca de oito dias em cães, 15 dias em seres



humanos, 16 em bovinos e 19 em equinos.

Já as globulinas são proteínas que migram conjuntamente em campos elétricos através de eletroforese em acetato de celulose constituindo famílias, divididas em alfa (α), beta (β) e gama (γ) de acordo com seu tamanho e carga elétrica. As proteínas são em geral negativas, sendo a albumina fortemente negativa e as globulinas fracamente negativas. As principais globulinas são:

- Alfa (α): antitripsina, que inibe a tripsina; HDL (lipoproteína de alta densidade), VLDL e LDL (lipoproteína de baixa densidade), todas transportam lipídios; α_2 -macroglobulina que se liga à insulina; eritropoetina, que estimula a eritropoese e a trombopoese; ceruloplasmina, transportadora do cobre; e haptoglobina, que se liga à hemoglobina livre.
- Beta (β): transferrina, que transporta o ferro; hemopexina, que se liga ao heme (da hemoglobina); C3 e C4, fatores do sistema complemento; plasminogênio, componente da fibrinólise; e o fibrinogênio, participante da coagulação e processos inflamatórios.
- Gama (γ): são as imunoglobulinas, ou seja, os anticorpos. São diversos anticorpos, diferenciados conforme as espécies animais e outras características.

A importância da avaliação da PPT em um exame de sangue deve-se especialmente às suas alterações quantitativas, referidas como hiperproteinemia, quando o nível de proteínas circulantes no plasma é maior do que o esperado; e, hipoproteinemia, quando ocorre o oposto, ou seja, o nível de proteínas é menor do que o esperado. Além da espécie animal em avaliação interferir na quantidade esperada de PPT, outro fator que influencia significativamente este parâmetro é a idade do animal, a qual deve ser conhecida no momento da interpretação do resultado (Tabela 8).

TABELA 8 - PROTEÍNAS PLASMÁTICAS TOTAIS NAS ESPÉCIES ANIMAIS E CONFORME A IDADE

Animal / Idade	Proteínas Plasmáticas Totais (g/dl)
Bovino	7,0 a 8,0
Caprino	6,5 a 7,0
Equino	6,5 a 7,0
Canino com menos de 3 meses	4,0 a 6,0
Canino entre 3 e 6 meses	5,0 a 6,5
Canino entre 6 e 12 meses	5,0 a 7,0
Canino com mais de 1 ano	6,0 a 8,0
Felino até 6 meses	4,5 a 7,8
Felino com mais de 6 meses	6,0 a 8,8
Ovino	6,5 a 7,0
Suíno	6,5 a 7,0

FONTE: Kirk & Bonagura, 1999.

A idade do animal interfere especialmente devido ao incremento dos níveis de anticorpos em relação ao momento do nascimento. Ao nascer, um animal possui baixos níveis de proteínas plasmáticas, pois recebia sua nutrição apenas através da placenta; contudo, logo após a primeira ingestão de colostro esses níveis modificam. Isso persiste ao longo do crescimento e amadurecimento do animal, especialmente porque além da mudança de fonte alimentar (leite materno para outras fontes de proteínas) também há o contato com número cada vez maior e mais variado de antígenos e consequente produção de anticorpos.

Outro fator fisiológico que pode interferir nos níveis de PPT é a gestação. A gestação desencadeia uma diminuição dos níveis de albumina e um aumento nas globulinas, o que pode levar a um resultado final de aumento na PPT. Estas globulinas produzidas a mais têm a finalidade de ser encaminhadas para o colostro, o que ocorre com o término da gestação. De acordo com a migração das globulinas para o colostro e o retorno gradativo da albumina ao ser valor normal, a PPT também se restabelece, voltando aos valores encontrados anteriormente.

Já entre as causas patológicas de alteração da proteína temos aquelas que levam à hiperproteinemia e aquelas que levam à hipoproteinemia. Entre as causas patológicas de hiperproteinemia estão:



- Desidratação: a perda de líquidos acarreta um aumento relativo, isto é, falso, das proteínas plasmáticas; nessas situações também há aumento relativo do número de hemácias, levando a uma hemoconcentração.
- Processos infecciosos: especialmente os crônicos, os quais elevam a PPT proporcionalmente à resposta imunológica que induzem.
- Processos imunomediados: que desencadeiam a elevação da PPT por aumento da(s) globulina(s) envolvida com o processo imunomediado em questão.
- Pós-vacinação: as vacinas estimulam a resposta imunológica do animal, assim aumentos da PPT podem ocorrer devido a este estímulo, que não é necessariamente patológico.

A concentração elevada de outros metabólitos do sangue como a glicose, ureia, sódio ou cloretos pode causar um falso aumento da PPT. Sendo necessária esta informação para avaliação do quadro real do animal. Já a hipoproteinemia pode ocorrer em diversas ocasiões, entre elas:

- Desnutrição: nas situações de desnutrição, nas quais o animal não adquire proteínas suficientes em suas fontes alimentares para atender a demanda do organismo, não há sinterização adequada nem da albumina nem das globulinas.
- Insuficiência pancreática: do tipo exócrina, na qual o animal pode até se alimentar adequadamente, mas como não consegue absorver as proteínas sofre de hipoproteinemia. Na pancreatite ocorre deficiência da tripsina, enzima responsável por desdobrar as proteínas em aminoácidos no trato gastrointestinal para que estas possam ser absorvidas.
- Insuficiência hepática: suficiente para causar hipoproteinemia somente quando pelo menos 80% do parênquima hepático encontram-se afuncionais, impedindo a síntese adequada de proteínas, principalmente a albumina.
- Hemorragias agudas ou crônicas: as quais levam à perda de todos os componentes do sangue, inclusive as proteínas.
- Enfermidades exsudativas: que levam à perda de líquidos corporais sem que ocorra necessariamente a perda de células sanguíneas em



conjunto, por exemplo, queimaduras da pele, que quanto mais extensas, pior ou em gastroenteropatias com perda proteica na diarreia.

- Nefropatias: os rins são responsáveis por impedir a perda de proteínas pela urina, no entanto quando estes já não funcionam devidamente, há a perda de proteínas pela urina, conhecida como proteinúria.
- Outras situações que podem levar à hipoproteinemia são neoplasias invasivas ou situações de imunodeficiência que levem o animal a ausência ou diminuição da produção de anticorpos, conhecidas respectivamente como agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia.

24.2 FIBRINOGENIO

O fibrinogênio plasmático é uma betaglobulina produzida e estocada nos hepatócitos, com vida média no plasma de três dias e meio. Sua principal função é participar da coagulação, como o fator final, que responde a ativação em cascata de todos os outros, transformando-se em fibrina. Outra função do fibrinogênio é participar dos processos inflamatórios ou infecciosos, agindo como uma barreira física, que restringe o processo, evitando que haja sua disseminação pelo organismo.

As alterações quantitativas do fibrinogênio são chamadas de hiperfibrinogenemia, quando este se encontra elevado, e hipofibrinogenemia, quando este se encontra diminuído. Fatores como sexo, idade, exercícios ou hemorragias não influenciam o fibrinogênio. Situações que elevam os níveis plasmáticos do fibrinogênio, causando hiperfibrinogenemia, incluem:

- Desidratação: que acarreta um aumento falso, ou seja, relativo, do fibrinogênio.
- Processos inflamatórios: consideram-se todos, tanto de origem bacteriana, química ou traumática, e inclusive fraturas e neoplasias; pois o fibrinogênio se mantém elevado desde a fase aguda a crônica de um processo como estes.
- Cão: no cão existem algumas patologias, nas quais é mais frequente que

ocorra a hiperfibrinogenemia, são elas: piometra, cinomose, parvovirose (na fase bacteriana), erlichiose, insuficiência renal, pneumonia, necrose pancreática, leptospirose e peritonite.

- Gato: no gato, as patologias em que mais ocorre hiperfibrinogenemia são piometra, peritonite, obstrução uretral e otite interna.

A hipofibrinogenemia é causada por outras alterações, tais como a presença de coágulo no amostra; a presença de hepatopatia severa, que compromete no mínimo 80% do parênquima hepático tornando-o afuncional e incapaz de sintetizar o fibrinogênio; ou ainda a ocorrência de CID, que leva à hipofibrinogenemia por excesso e rapidez de consumo do fibrinogênio, assim como das plaquetas e demais fatores da coagulação.

Outro fator considerado importante por muitos autores é a relação que existe entre as proteínas plasmáticas e o fibrinogênio, a chamada relação PP:F. Esta relação é utilizada como indicador de desidratação ou processo inflamatório nos casos de aumento do fibrinogênio, servindo para diferenciá-los e esclarecer se o aumento é falso ou verdadeiro. Vale ressaltar que a relação PP:F só tem valor quando há hiperfibrinogenemia.

A relação PP:F é calculada de acordo com a fórmula a seguir: *relação PP:F = PPT (g/dl) - fibrinogênio (g/dl) / fibrinogênio (g/dl)*. Por exemplo, um equino, que possui como fibrinogênio normal entre 200 e 400 mg/dl. Este animal apresenta PPT 8,5 g/dl e F 500 mg/dl. Sua relação PP:F será calculada como $8,5 - 0,5 / 0,5$, passando por $8,0 / 0,5$ com resultado de 16,0 para sua relação PP:F.

Compreendendo-se a fórmula, passa-se a interpretação do resultado da relação PP:F:

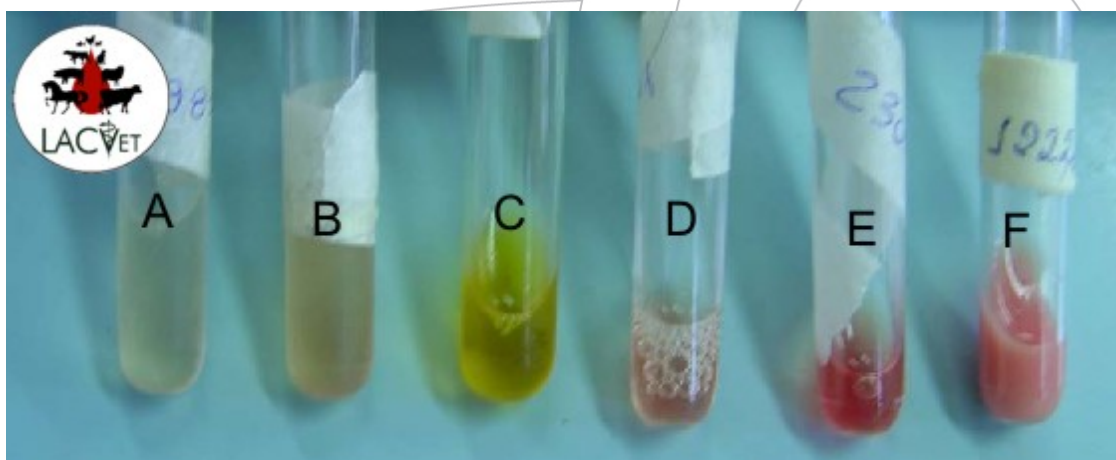
- Relação PP:F $\geq 15,0$ significa que o aumento do fibrinogênio é relativo e se deve apenas à desidratação;
- Relação PP:F entre 15,0 e 10,0 significa que o aumento do fibrinogênio é real, deve-se a um processo inflamatório, mas não se pode excluir a possibilidade de que também esteja ocorrendo desidratação;
- Relação PP:F $< 10,0$ significa que o aumento do fibrinogênio é real e acentuado, devendo-se realmente a um processo inflamatório.

Com isso, utilizando o exemplo citado, o equino em questão possui seu fibrinogênio elevado apenas devido à desidratação.

24.3 ÍNDICE ICTÉRICO

O terceiro e último parâmetro plasmático avaliado em conjunto ao hemograma é índice ictérico. O índice ictérico refere-se à cor do plasma, cuja coloração normal é amarelo pálido ou quase transparente (Figura 85).

FIGURA 84 - SOROS CANINOS: A E B – DE COLORAÇÃO PÁLIDA, NORMAL; C – ICTÉRICO; D – LEVEMENTE HEMOLISADO; E – FORTEMENTE HEMOLISADO; F – LIPÊMICO



FONTE: Disponível em: <<http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/bioquimica.php>>. Acesso em: 26 jan. 2009.

O principal pigmento encontrado no plasma é a bilirrubina, oriunda da destruição regular dos eritrócitos, a qual pode ser observada como bilirrubina direta (BD) ou indireta (BI) (citadas no Módulo I, item 2.3 Metabolismo da Hemoglobina). Por isso, este tom amarelado pode se tornar mais intenso nos processos de icterícia, tais como:

- Icterícia pré-hepática ou hemolítica: ocorre quando há um aumento da destruição dos eritrócitos e consequente aumento da quantidade de BI



formada. No entanto, parte desta bilirrubina não consegue ser conjugada pelo ácido glicurônico nos hepatócitos permanecendo em excesso no sangue. Assim, a BD (hidrossolúvel) recém-formada migra para o intestino, forma os bilinogênios e é excretada pelas fezes (estercobilinogênio) e pela urina (urobilinogênio), enquanto a BI não consegue ser eliminada por ser lipossolúvel. Nesses casos observa-se: BI elevada no sangue, urobilinogênio elevado, mas sem bilirrubina na urina (urina acolúrica).

- Icterícia hepática: nesta forma de icterícia o número de eritrócitos destruídos é normal, portanto a quantidade de BI também é normal, no entanto, o fígado encontra-se alterado (por um processo inflamatório, tóxico ou degenerativo) e não consegue conjugar adequadamente a BI que chega a ele, provocando sua elevação no sangue. Além disso, a porção de BD que foi conjugada com o ácido glicurônico não consegue deixar o fígado através dos canalículos biliares (tumefeitos ou necrosados) e acaba retornando para o sangue, provocando aumento da BD circulante também, só que a BD é hidrossolúvel e consegue ser eliminada diretamente pelos rins. Parte da BD que acessa o intestino é convertida e eliminada na forma de bilinogênios. Portanto, nesses casos observa-se: BD e BI elevadas no sangue, urobilinogênio normal ou diminuído, com bilirrubina na urina (urina colúrica).
- Icterícia pós-hepática ou obstrutiva: aqui não há alterações na destruição de eritrócitos ou no fígado, mas sim no ducto biliar, que se encontra obstruído parcial ou totalmente por um tumor, cálculo ou parasito. Assim, toda BI formada é devidamente conjugada em BD, porém esta não consegue deixar o fígado, retornando ao sangue. A BD em excesso é eliminada pela urina, enquanto pouco ou nenhum dos bilinogênios é formado no intestino. As observações nesses casos são: BD elevada no sangue, urobilinogênio diminuído ou ausente, e urina colúrica.



As outras alterações observadas na cor do plasma incluem a ausência de cor, a hemólise e a lipemia. A ausência de cor ou o plasma incolor ocorrem quando a destruição de hemácias está muito reduzida, o que acontece em situações de depressão da medula óssea, quando a produção é diminuída e consequentemente a destruição também. Na hemólise, o plasma torna-se avermelhado devido à liberação da hemoglobina, no entanto é necessário diferenciar se a hemólise ocorreu no animal (*in vivo*) ou no tubo de coleta (*in vitro*).

A lipemia é o índice da quantidade de gordura no sangue. Ela pode acontecer após a ingestão de alimentos, até duas ou 12 horas após, chamada de lipemia pós-prandial; nas hepatopatias, quando não ocorre o metabolismo da gordura; na diabetes mellitus, porque a deficiência de insulina prejudica o uso da glicose pelos tecidos e organismo busca uma nova fonte energética através da gliconeogênese.

-----FIM DO MÓDULO III-----