

CAPÍTULO 22

EFEITOS HEMATOLÓGICOS NA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR: UMA EXPLORAÇÃO DE SUAS ASSOCIAÇÕES PATOFISIOLÓGICAS

Andrews Gustavo de Carvalho Bernardes;
Carlos Alberto Rocha Wollmann;
Claudina Mendes Horevicht;
Indiorany Augusto Barbosa dos Santos Ferreira;
José Carlos Figueredo;
Maira Duarte Ferreira;
Marcelo Canêjo Sá;
Paula de Mendonça Senra;
Priscila Iamusa Siqueira Crepaldi.

RESUMO

Distúrbios hematológicos e doenças cardiovasculares são entidades clínicas interrelacionadas, cuja compreensão das conexões fisiopatológicas tem se tornado cada vez mais relevante na prática clínica. A interação entre o sistema hematológico e o sistema cardiovascular é complexa e multifacetada, influenciando tanto a fisiologia normal quanto o desenvolvimento de patologias. Distúrbios hematológicos, como anemia, trombocitopenia e distúrbios de coagulação, podem afetar diretamente a função cardíaca e vascular. Por exemplo, a anemia diminui a capacidade de transporte de oxigênio, aumentando a demanda cardíaca e podendo levar à insuficiência cardíaca. Da mesma forma, distúrbios de coagulação podem predispor a eventos trombóticos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Por outro lado, doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, hipertensão e insuficiência cardíaca, podem desencadear respostas hematológicas, como a ativação plaquetária e a inflamação sistêmica, que por sua vez contribuem para o desenvolvimento de complicações hematológicas, como trombose venosa e anemia de doença crônica. A compreensão dessas inter-relações é relevante para o diagnóstico e o manejo clínico eficaz dessas condições. Abordagens terapêuticas que visam tanto o sistema hematológico quanto o cardiovascular podem ser necessárias para otimizar os resultados clínicos em pacientes com essas comorbidades. Portanto, uma abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para o tratamento bem-sucedido de pacientes com distúrbios hematológicos e doenças cardiovasculares, destacando a importância da colaboração entre

hematologistas, cardiologistas e outros profissionais de saúde na gestão dessas condições complexas.

Palavras-chave: Doenças hematológicas. Anemia. Trombocitopenia. Insuficiência cardíaca. Hemoglobinopatias

1. A IMPORTÂNCIA DO RDW

As hemácias são células sanguíneas não nucleadas, com formato tipicamente oval bicôncavo, com diâmetro de 6 a 8 μm e espessura de 2 μm . Seu volume normal varia de 80 a 100 femtolitros (fL), mas diferentes condições fisiológicas e patológicas podem aumentar o grau de anisocitose. A largura de distribuição das hemácias (RDW) é uma medida quantitativa da variação no tamanho dos eritrócitos circulantes, que tem causado um interesse crescente como marcador diagnóstico e prognóstico em várias doenças¹. O RDW foi introduzido como um novo preditor inflamatório em vários distúrbios, incluindo condições intestinais funcionais², doenças autoimunes^{3,4}, câncer⁵, COVID-19 e nas internações hospitalares de indivíduos com condições crônicas⁶.

A largura de distribuição dos glóbulos vermelhos é calculada pelos analisadores hematológicos, simplesmente dividindo o desvio padrão (DP) do volume corpuscular médio (VCM) pelo VCM e multiplicando por 100 para produzir um valor percentual. Como os métodos de medição do tamanho das hemácias, o instrumento e os métodos estatísticos variam em muitos laboratórios, não existe um intervalo de referência comum estabelecido até agora. O intervalo de referência normal do RDW que a maioria dos laboratórios utiliza varia aproximadamente entre 11e 15%⁷.

Um valor de RDW abaixo do intervalo de referência é considerado sem relevância clínica, enquanto um valor de RDW aumentado reflete uma maior diferença no tamanho dos eritrócitos, que pode ser decorrente da presença de eritrócitos menores ou maiores, ou ambos. Um RDW elevado geralmente resulta da produção aumentada ou ineficaz de hemácias e da sua fragmentação ou destruição excessiva⁸. Sendo assim, o RDW está elevado em pacientes com anemia ferropriva, anemia megaloblástica, síndrome mielodisplásica, anemia hemolítica, insuficiência hepática, doença falciforme e transfusões de sangue⁹. A largura de distribuição das hemácias, juntamente com o VCM, tem sido utilizada quase exclusivamente para o diagnóstico diferencial de anemias. Porém, é um parâmetro quase desconhecido ao qual poucos profissionais de saúde se atentam ao avaliar a contagem de células sanguíneas¹.

Além dos distúrbios de hemácias, doenças cardiovasculares (DCV), como insuficiência cardíaca (IC); doença cerebrovascular isquêmica, incluindo acidente vascular cerebral (AVC); síndrome coronariana aguda (SCA); doença arterial periférica (DAP); hipertensão; e fibrilação atrial (FA) estão frequentemente associadas a um alto grau de anisocitose¹⁰. Considerando que tanto o RDW como as condições

cardiovasculares estão associados à inflamação, o RDW também pode estar relacionado às DCV¹¹.

Em comparação ao câncer e às doenças transmissíveis, as DCV continuam a ser a causa de morte mais comum em todo o mundo. A avaliação e estratificação adequada do risco, assim como a avaliação do prognóstico para pacientes com DCV, são fundamentais. O diagnóstico de DCV depende principalmente da análise clínica, de imagem e de parâmetros bioquímicos (troponina, proteína C reativa, peptídeo natriurético tipo B, mioglobina), mas os biomarcadores que poderiam ser comumente usados em diferentes práticas clínicas são limitados¹². Biomarcadores cardíacos anatômicos e eletrofisiológicos não invasivos também são comumente usados como marcadores substitutos de DCV, especialmente em sua fase aguda^{13,14}.

O biomarcador é definido como uma característica medida objetivamente e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas à intervenção terapêutica. Os biomarcadores diagnósticos ideais devem ser altamente específicos, sensíveis, rapidamente disponíveis, baratos e não invasivos¹⁵. Pesquisadores e profissionais da saúde há anos têm buscado encontrar o biomarcador ideal para auxiliar na identificação, prevenção precoce, intervenção e terapia para prevenir eventos cardiovasculares adversos¹⁶.

Uma das possibilidades atuais é o RDW, cujo valor laboratorial de rotina é relatado como um componente do hemograma completo padrão (CBC), sem a necessidade de procedimentos extras. Atualmente, evidências têm demonstrado que o RDW tem capacidade de fornecer informações valiosas para o diagnóstico de diferentes doenças e para estabelecer o prognóstico a curto e longo prazo em pacientes com DCV¹⁶. Nesse caso, sugere-se que a alteração no nível de RDW pode ser um marcador preditivo de morbidade e mortalidade em DCV. No entanto, os mecanismos subjacentes que determinam se o aumento da heterogeneidade é causa ou consequência de outras condições fisiopatológicas permanecem obscuros¹⁷.

2. DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

2.1 ANEMIA

A anemia grave – hematócrito geralmente igual ou inferior a 27% – altera a função cardiovascular, levando inicialmente a um aumento acentuado no débito cardíaco e, com anemia profunda, insuficiência cardíaca (IC) de alto débito. Geralmente, o paciente com anemia profunda a anemia manifesta taquicardia, precórdio hiperativo, pressão de pulso ampla, pulsos periféricos limitados e sopro sistólico de ejeção. Uma terceira bulha cardíaca também pode estar presente. A hipóxia tecidual associada à redução da viscosidade sanguínea leva à redução da resistência vascular sistêmica e ao aumento do débito cardíaco na anemia grave. A anemia prolongada e grave leva à dilatação cardíaca e hipertrofia ventricular^{18,19}.

Pacientes com anemia grave e crônica podem desenvolver descompensação cardiovascular grave após um período de IC de alto débito. Conforme o fornecimento de oxigênio ao tecido diminui, devido à anemia profunda, a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio se desloca para a direita, resultando na liberação de mais oxigênio da hemoglobina. Isso se deve a uma série de fatores, incluindo um aumento da concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nas hemácias, que afeta a ligação e liberação de oxigênio pela hemoglobina. O aumento de 2,3-DPG desloca a curva de dissociação hemoglobina-oxigênio para a direita, permitindo uma maior liberação de oxigênio das hemácias em qualquer nível de PO_2 ^{18,19}.

A anemia grave é um problema importante em pacientes com doença coronariana subjacente, pois a redução adicional no fornecimento de oxigênio às regiões do miocárdio supridas por artérias coronárias estenóticas pode ocasionar angina ou mesmo infarto do miocárdio (IM). A anemia crônica grave, por sua vez, pode resultar em cardiomiopatia dilatada e conversão de (IC) de alto débito para um estado de baixo débito. Para proteger a função cardiovascular, portanto, é importante avaliar as razões da anemia e corrigir quaisquer causas reversíveis. A transfusão pode ser necessária para pacientes com síndromes de doença coronariana instável – angina instável ou IM. A abordagem inicial da anemia deve ser a determinação da causa subjacente^{18,19}.

Dois exames laboratoriais importantes para a avaliação são o exame do esfregaço de sangue periférico e a contagem de reticulócitos corrigida para a contagem de hemácias – contagem absoluta de reticulócitos. O esfregaço de sangue revelará anormalidades morfológicas das hemácias, o que pode sugerir a causa da anemia. Uma contagem absoluta baixa de reticulócitos indica que a anemia é decorrente de um problema intrínseco à medula óssea ou à falta de precursores como ácido fólico, vitamina B12 ou ferro. Um aumento na contagem absoluta de reticulócitos, por sua vez, indica uma resposta a sangramento ou hemólise^{18,19}.

Uma contagem baixa de reticulócitos e uma concentração de hemoglobina que diminui rapidamente sugerem sangramento contínuo ou hemólise sem resposta adequada da medula óssea. As causas da insuficiência da medula óssea devem ser avaliadas. Caso exista comprometimento cardiovascular, o quadro agudo pode exigir transfusão de sangue. As anemias hemolíticas apresentam problemas adicionais, pois podem ser contínuas, resistentes à transfusão ou, no caso de anemias hemolíticas imunológicas, difíceis de prova cruzada para transfusão^{18,19}.

2.2 ANEMIA FALCIFORME

A anemia falciforme é causada por uma mutação do 6º aminoácido da cadeia β -globina do ácido glutâmico para valina, resultando em hemoglobina S. Essa molécula tem a capacidade de formar estruturas alongadas semelhantes a cristais – conhecidas como tactoídes –, que transmitem uma forma crescente ou de foice no eritrócito, principalmente em

associação com a redução da concentração de oxigênio nos tecidos. Quando os eritrócitos se tornam alongados in vivo, têm um tempo de sobrevivência reduzido e uma tendência a se aglomerar, obstruindo o fluxo sanguíneo. Afro-americanos e africanos desenvolvem anemia falciforme devido a uma alta frequência do gene da hemoglobina S. Uma pessoa heterozigota para hemoglobina S (traço falciforme) geralmente não é anêmica e raramente apresenta sintomas, exceto em grandes altitudes ou em associação com o desenvolvimento de hipoxemia acentuada^{20,21}.

Como a hipertonicidade e as baixas tensões de oxigênio na medula renal causam infartos locais, a isostenúria e a necrose papilar renal são comuns na idade adulta. Porém, pacientes homozigotos para hemoglobina S – doença falciforme – com frequência sofrem crises dolorosas aproximadamente aos 6 meses de idade e sintomas recorrentes posteriores. Assim como acontece com outras anemias crônicas, o coração e o débito cardíaco aumentam. A tendência das células falciformes de obstruir os vasos, no entanto, pode levar a infarto pulmonar, miocárdico, cerebral e ósseo ou à oclusão de uma artéria periférica. O infarto pulmonar é uma complicação comum da anemia falciforme, causado por trombose in situ^{20,21}.

Outros sintomas comuns são comprometimento crônico da função renal, infarto ósseo e suscetibilidade a infecções como consequência da autoesplenectomia que ocorre com infartos repetidos do baço. Hemólise grave geralmente é encontrada nesses pacientes. Crises falciformes intermitentes caracterizadas por fortes dores musculares, dores ósseas, rabdomiólise, hemólise grave e febre ocorrem de forma intermitente. Esses episódios podem ser iniciados por depleção de volume, infecção ou alterações eletrolíticas. O tratamento inclui repouso no leito, infusão de volume para reidratação e alívio da dor com opiáceos. A transfusão não é indicada rotineiramente. A exsanguineotransfusão é indicada para infarto pulmonar maciço – crise torácica – ou antes de cirurgia de grande porte^{20,21}.

Uma direção de pesquisa promissora para o tratamento da anemia falciforme tem sido o uso de medicamentos para induzir a síntese de hemoglobina fetal. A hidroxiuréia – medicamento utilizado no tratamento da trombocitose e da policitemia vera – parece ter benefício terapêutico. Após sua administração pode ocorrer um aumento no nível de hemoglobina fetal em associação com uma elevação acentuada no volume de glóbulos vermelhos^{22,23}.

O potencial para o desenvolvimento de neutropenia pode ser tratado com a redução da dose de hidroxiureia. Foi observada uma diminuição no número de episódios vaso-oclusivos em alguns pacientes adultos tratados com o medicamento. A administração de outros agentes, como a eritropoietina, juntamente com a hidroxiuréia, pode aumentar a produção de hemoglobina fetal. A aplicação da terapia genética à doença falciforme pode ser possível com a inserção de β -globina normal e genes reguladores no núcleo das células estaminais, que podem resultar na cura da doença falciforme²⁴.

2.3 TALASSEMIA

Pacientes com talassemia apresentam uma combinação de hemólise e eritropoiese ineficaz. As talassemias são doenças hereditárias causadas por uma diminuição na produção de cadeias de globina. Os principais tipos são a α -talassemia – em que a síntese da cadeia α é ausente ou reduzida – e a β -talassemia – em que a síntese da cadeia β é ausente ou reduzida. Essas anomalias são mais comuns em pessoas de ascendência mediterrânea e também ocorrem em afro-americanos, especialmente em associação com o traço falciforme. Eles são herdados como defeitos autossômicos dominantes. A redução da produção de hemoglobina A causa eritrócitos microcíticos e hipocrômicos. Geralmente, essas células têm formato de alvo e apresentam pontilhado basofílico. Após exclusão da deficiência de ferro, o diagnóstico de talassemia é confirmado por eletroforese quantitativa de hemoglobina ou análise Southern blot^{25,26}.

Em pacientes com talassemia maior, a anemia grave se desenvolve com mais frequência a partir dos 20 anos de idade. O desenvolvimento de IC congestiva ou morte súbita associada a arritmias ocorre com extensa deposição de ferro em muitos órgãos, incluindo o coração, com envolvimento do nódulo atrioventricular. O transplante de medula óssea tem sido utilizado com sucesso em casos graves, sendo mais eficaz na infância, antes que a deposição de ferro cause danos aos órgãos^{25,26}.

2.4 ANEMIAS HEMOLÍTICAS

As anemias hemolíticas são caracterizadas pela destruição prematura de hemácias, devido a causas mecânicas, mecanismos imunológicos ou defeitos intrínsecos ao eritrócito. A hemólise mecânica está associada a forças de cisalhamento de fluidos muito elevadas, decorrente da microvasculatura danificada; malformações atrioventriculares, incluindo derivações atrioventriculares; válvulas cardíacas protéticas, muitas vezes associadas a regurgitação paravalvar, enxertos protéticos ou remendos; estenose valvular aórtica grave; e jatos regurgitantes, como os que ocorrem com aneurismas do seio de Valsalva rompidos. Esses pacientes podem apresentar evidências de fragmentação de hemácias, incluindo esquistócitos, células esporas e microesferócitos nos esfregaços de sangue periférico²⁷⁻²⁹.

A hemólise imunomediada pode ser decorrente de autoanticorpos ou aloanticorpos direcionados contra hemácias ou ao uso de alguns medicamentos. Os eritrócitos são, na maioria, esferocíticos, com defeitos intrínsecos que incluem anormalidades do citoesqueleto da membrana, hemoglobinopatias ou defeitos enzimáticos nas vias que mantêm um meio intracelular redutor adequado. Os eritrócitos podem ser células esferocíticas, eliptocíticas ou mordidas ou blister, ou podem conter inclusões de hemoglobina precipitada. Pacientes com anemia falciforme desenvolvem hemólise profunda²⁷⁻²⁹.

Na anemia hemolítica, a contagem absoluta de reticulócitos está aumentada, a anemia está presente e pode haver uma elevação da

desidrogenase láctica (LDH) sérica, da hemoglobina livre no plasma, uma redução da haptoglobina sérica – a haptoglobina se liga à hemoglobina livre e pode estar esgotada na circulação sistêmica com hemólise grave –, além de níveis elevados de bilirrubina indireta. A tira reagente de urina pode apresentar uma reação sanguínea positiva, sem eritrócitos observados na microscopia. Uma indicação de descompensação da medula óssea é uma baixa contagem de reticulócitos com anemia rapidamente progressiva²⁷⁻²⁹.

As consequências da anemia hemolítica são semelhantes às da anemia e, nas formas graves, podem levar de forma aguda a aumento da frequência cardíaca, pressão de pulso ampla e sopro sistólico de ejeção. O desenvolvimento inicial de um estado cardíaco de alto débito é seguido pelo desenvolvimento de hipertrofia ventricular, cardiomiopatia dilatada e um estado de baixo débito. Assim como acontece com outras formas de anemia, o desenvolvimento súbito de anemia grave pode resultar em lesões cerebrais ou cardíacas, incluindo IM ou AVC, como consequência de uma maior exacerbação da hipoxemia tecidual. Outras causas de anemia hemolítica importantes em pacientes com doenças cardíacas incluem²⁷⁻²⁹:

2.4.1 Circulação cardiopulmonar

Procedimentos longos de circulação extracorpórea podem estar associados ao desenvolvimento de hemólise intravascular. Foi demonstrado que fantasmas de eritrócitos lisados são revestidos com o complexo de complemento C5b-C9²⁷. Possivelmente, a via do complemento é ativada à medida que o sangue passa pelo oxigenador. Embora o líquido pericárdico tenha sido envolvido na causa de hemólise, dados de um estudo verificaram uma correlação direta com a quantidade de dano tecidual e a exposição do sangue às superfícies cruas, não relacionada ao líquido pericárdico per se²⁸. O resgate de sangue intraoperatório também pode contribuir para a recuperação mediada pelo complemento ou pela destruição mecânica das células sanguíneas. No pós-operatório, o paciente pode estar anêmico com evidência de fragmentação de hemácias. Esses problemas são autolimitados após o término da circulação extracorpórea. Devido à presença de hemoglobina livre no plasma, que é nefrotóxica, é preciso manter atenção à função renal²⁷.

2.4.2 Microangiopatia trombótica

Vários distúrbios relacionados de mecanismo desconhecido são púrpura trombocitopênica trombótica (PTT); síndrome hemolítico-urêmica; e síndrome de hemólise associada à gravidez, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas (síndrome HELLP). Todos são caracterizados por fragmentação mecânica de eritrócitos em microvasculatura parcialmente ocluída – anemia hemolítica microangiopática – e formação de trombos plaquetários em órgãos críticos. Na púrpura trombocitopênica, um sinal de apresentação pode ser isquemia miocárdica. A combinação de anemia hemolítica mecânica com esquistócitos, teste direto de antiglobulina negativo

e trombocitopenia são indícios relacionados. A terapia apropriada é transfusão de plasmáfereze total diária e esteroides²⁷.

2.4.3 Hemoglobinúria paroxística noturna

Trata-se de um distúrbio decorrente de deficiências, em particular, alterações pós-traducionais de algumas proteínas da superfície celular que requerem âncoras de fosfoinositol glicano (PIG). É um distúrbio clonal de células-tronco hematopoéticas que resulta em pancitopenia leve a moderada e frequentemente em venosa ou trombose arterial. Isso pode ocorrer em locais incomuns, como a veia hepática (síndrome de Budd-Chiari). As células sanguíneas na hemoglobinúria paroxística noturna são sensíveis à lise do complemento, mais em meio ácido, devido à perda de proteínas reguladoras do complemento que requerem âncoras PIG. Essa é a base do teste de Ham, que em muitos centros, promove a análise citométrica de fluxo de moléculas PIGanchored (CD55 e CD59). Antes da realização de cirurgia cardiovascular em um indivíduo com hemoglobinúria paroxística noturna, a exsanguineotransfusão deve ser considerada, devido à ativação do complemento e outros distúrbios metabólicos induzidos pela circulação extracorpórea²⁹.

2.4.4 Hipertermia

Quando expostos a uma temperatura de 49°C in vitro, os eritrócitos normais se fragmentam. Em algumas anemias hemolíticas hereditárias, isso pode ocorrer em temperaturas tão baixas quanto 46°C. Assim, a exposição a temperaturas aumentadas na forma de aquecedores de células usados para levar os eritrócitos transfundidos à temperatura corporal antes da infusão pode levar à hemólise. Em pacientes com queimaduras raras ou com hipertermia grave, pode ocorrer hemólise sistêmica. O esfregaço de sangue pode mostrar formação característica de bolhas eritrocitárias, conhecida como piropoiquilocitose²⁷.

2.5 ERITROCITOSE

A principal função dos eritrócitos é fornecer oxigênio dos pulmões aos tecidos. O transporte de oxigênio é um processo complexo, que envolve vários sistemas, incluindo frequência e volume ventilatório, capacidade de difusão pulmonar, débito cardíaco, massa de hemácias, afinidade hemoglobina-oxigênio, fluxo sanguíneo regional e densidade capilar tecidual, assim como tensão sistêmica de oxigênio. A manutenção da massa de hemácias é um aspecto importante. Alterações agudas na demanda tecidual de oxigênio ou na tensão sistêmica de oxigênio são geralmente atendidas por alterações na frequência e no volume ventilatório, no débito cardíaco, na distribuição do fluxo sanguíneo e na afinidade hemoglobina-oxigênio³⁰.

Reduções na concentração sistêmica de oxigênio provocam mudanças na massa de hemácias, no volume plasmático e, durante um longo período de tempo, na vascularização no nível capilar. A eritrocitose –

aumento na hemoglobina, no hematócrito e no número de hemácias – pode ser um distúrbio primário da medula óssea (policitemia vera) ou secundário à hipóxia tecidual sustentada ou a uma hemoglobina anormal com alta afinidade pelo oxigênio. As formas secundárias de eritrocitose estão associadas ao aumento da produção de eritropoietina, um hormônio glicoproteico produzido principalmente nos rins de adultos, que regula a produção de hemácias³⁰.

Tumores raros produzem eritropoietina ectópica. Um aumento na viscosidade do sangue se desenvolve como consequência do aumento do hematócrito e leva a uma diminuição na oxigenação dos tecidos. Quando um nível reprodutível de hematócrito ou hemoglobina é observado, é importante identificar as causas da eritrocitose. Um aumento na massa de hemácias e um volume plasmático normal devem ser avaliados com um estudo de diluição de isótopos para distinguir a eritrocitose da eritrocitose espúria (fenômeno de Gaisbock), decorrente de uma redução do volume plasmático e um aumento relativo do hematócrito. Geralmente é observada em indivíduos magros, hipertensos e do tipo A, em associação com o tabagismo. A policitemia vera pode ser diferenciada das formas secundárias de eritrocitose por esplenomegalia, contagem elevada de leucócitos ou plaquetas e ausência de qualquer um dos fatores que podem causar eritrocitose secundária. O nível sérico de eritropoietina pode ser útil se estiver elevado, indicando hipóxia contínua. Em pacientes com policitemia vera ou hipóxia compensada, o nível sérico de eritropoietina imunorreativa é normal ou baixo^{31,32}.

Uma avaliação da tensão arterial e da saturação arterial de oxigênio é necessária na avaliação de pacientes com eritrocitose, pois a hipóxia pode ser um fator corrigível. Uma saturação de oxigênio baixa para a tensão medida de oxigênio (PO₂) indica a presença de metemoglobina, carboxiemoglobina ou uma variante anormal da hemoglobina. Em pacientes com cardiopatia congênita e shunts da direita para a esquerda no nível atrial ou ventricular ou em associação com persistência do canal arterial, a hipoxemia não é corrigível sem a correção do shunt. Quando há hipertensão pulmonar fixa grave, pode ser necessário transplante de coração e pulmão³¹.

A hipóxia que ocorre com doença pulmonar crônica representa um problema clínico complicado, especialmente quando associada a enfisema grave e aumento nos níveis de PCO₂. A doença cardíaca congênita, com desvio da direita para a esquerda, é associada ao desenvolvimento de eritrocitose. A flebotomia resulta em aumento acentuado da eritropoietina sérica, devido à reversão da eritrocitose compensatória. A necessidade e a frequência da flebotomia devem ser avaliadas pela resposta sintomática do paciente ou pelo nível sérico de eritropoietina, como medida da hipóxia tecidual. Alguns desses pacientes apresentam coagulopatia com baixa contagem de fibrinogênio e plaquetas³¹.

Porém, a flebotomia limitada é sintomaticamente benéfica em crianças com doença cardíaca congênita cianótica e pode melhorar a

coagulopatia. Quando bem tolerada, deve ser continuada até o hematócrito estar abaixo de 45%. Níveis persistentemente mais elevados de hematócrito estão associados a reduções no fluxo sanguíneo cerebral. A flebotomia sustentada causa deficiência de ferro, o que ajuda a controlar a massa de hemácias e o hematócrito. Agentes quimioterápicos não são usados para redução da massa de hemácias em indivíduos com cardiopatia congênita cianótica. Todos os pacientes com eritrocitose terão um tempo de protrombina elevado e um tempo de tromboplastina parcial ativada, pois a quantidade de anticoagulante no tubo de ensaio é calibrada para uma proporção normal de plasma para eritrócitos^{33,34}.

2.6 TROMBOCITOSE DE PLAQUETAS

A trombocitose pode ocorrer como consequência de trombocitemia primária ou ser secundária a anormalidades sistêmicas, incluindo deficiência de ferro, estados inflamatórios graves e determinados tipos de câncer. A trombocitose secundária é mais relacionada a níveis plasmáticos elevados de interleucina-6 e proteína C reativa, enquanto a trombocitemia primária é um distúrbio mieloproliferativo crônico, caracterizado por uma proliferação sustentada de megacariócitos, levando ao aumento do número de plaquetas circulantes. Contagens de plaquetas superiores a 600.000/mm³ em associação com hiperplasia de megacariócitos da medula óssea, esplenomegalia e um curso clínico marcado por episódios hemorrágicos ou trombóticos podem ocorrer nessa anormalidade. O distúrbio afeta principalmente pessoas com idade média entre 50 e 60 anos. Não há predileção sexual, embora haja um segundo pico de frequência em mulheres jovens, com cerca de 30 anos de idade³⁵.

Foi demonstrado que os pacientes acometidos têm tempos de sobrevivência plaquetária normais ou quase normais. Porém, estima-se que a produção eficaz de plaquetas aumente até 10 vezes em um grupo determinado. A maioria dos problemas clínicos relacionados à trombocitemia primária acontece com contagens de plaquetas superiores a 700.000/mm³ e incluem eventos hemorrágicos e trombóticos^{36,37}. Essas complicações são mais observadas em idosos. Porém, pacientes mais jovens também podem apresentar eventos trombóticos, incluindo AVC e IM. A trombocitemia secundária raramente causa complicações hemorrágicas ou trombóticas³⁸.

As plaquetas em pacientes com trombocitemia primária são qualitativamente anormais, incluindo aumento da reatividade plaquetária^{38,39}. Um ensaio de trombopoietina pode ajudar a distinguir trombocitemia primária e secundária. O nível de trombopoietina, por sua vez, é mais elevado na trombocitemia primária do que na secundária. Níveis acima de 500 pg/mL são preditivos de um processo primário, mas níveis inferiores não são indicativos. Considera-se que a trombocitose na trombocitemia secundária é mediada por citocinas inflamatórias, como a interleucina-6. As manifestações clínicas do aumento acentuado da contagem de plaquetas variam entre paciente⁴⁰.

Alguns pacientes chegam ao atendimento clínico acidentalmente, como resultado da detecção da contagem elevada de plaquetas durante uma contagem de células sanguíneas de rotina. Cerca de 13 a 37% dos pacientes relacionam sintomas devido a eventos hemorrágicos, enquanto 22 a 84% dos pacientes relatam complicações tromboembólicas^{38,39}. Os sintomas referentes à circulação cerebral posterior são comuns. Sabe-se que ocorrem tromboes de grandes artérias⁴¹.

Os pacientes podem apresentar angina, IM e AVC relacionados a aumentos extremos na contagem de plaquetas, muitas vezes superiores a 1 milhão/mm³, tanto na presença como na ausência de aterosclerose vascular significativa. A magnitude da trombocitose não prevê um evento trombótico ou hemorrágico. O uso de agentes que interferem na agregação plaquetária é um problema difícil. Pacientes com trombocitemia primária apresentam predisposição a hemorragia, que provavelmente será potencializada pelo uso de medicamentos que interferem na agregação plaquetária. Porém, foi relatado que ataques isquêmicos transitórios associados à trombocitemia primária respondem rapidamente à aspirina isoladamente e à aspirina e dipiridamol em combinação^{42,43}.

Hehlmann et al³⁸ relataram o tratamento de 46 pacientes com trombocitemia primária com 250 mg de aspirina/dia sem registrar sangramento com complicações significativas. Em pacientes que apresentam síndromes de insuficiência arterial, incluindo ataques isquêmicos transitórios, angina de peito, infarto agudo do miocárdio (IAM), isquemia de membros inferiores ou comprometimento da função renal, não há controvérsia sobre a necessidade de diminuir a contagem de plaquetas e tratar com agentes que interferem com agregação plaquetária. Muitas vezes, busca-se normalizar a contagem de plaquetas ou atingir uma contagem de plaquetas em que os sintomas desaparecem sem causar anemia profunda ou leucopenia associada à administração de agentes quimioterápicos, incluindo hidroxiureia, busulfano, melfalano, clorambucila, entre outros^{44,45}.

A hidroxiureia pode ser o agente de escolha, pois reduz a contagem de plaquetas de forma relativamente rápida e muitas vezes pode ser encontrada uma dose que mantenha a contagem de plaquetas em um nível que evita sintomas vasculares oclusivos sem causar leucopenia profunda. Membro da série imidazo-(2,1-b)-quianazolin-2-1 da composição unds, a anagrelida é capaz de tratar contagens de plaquetas gravemente elevadas associadas a sintomas vaso-oclusivos. Esse medicamento inibe a maturação de megacariócitos e a liberação de plaquetas⁴⁶.

A terapia de manutenção de 1 a 4 mg/dia resultou em uma redução na contagem de plaquetas para períodos prolongados de tempo e pode ser eficaz em pacientes resistentes à hidroxiureia. Uma decisão difícil é se os pacientes com trombocitemia primária em que a elevação da contagem de plaquetas é detectada fortuitamente e que são assintomáticos devem ser tratados com agentes como hidroxiureia ou anagrelida. Indivíduos com esse problema apresentam complicações tromboembólicas pouco frequentes, mas

potencialmente perigosas, que ocorrem intermitentemente com longos períodos de tempo sem eventos com risco de vida⁴⁶.

Portanto, em pacientes jovens, pode ser razoável suspender a terapia quando são assintomáticos, até o desenvolvimento de um evento trombótico ou hemorrágico clinicamente significativo. Em idosos com probabilidade de ter doença vaso-oclusiva importante pode ser mais indicado administrar terapia que reduza a contagem de plaquetas para níveis mais seguros^{35,47}.

A probabilidade de um paciente com trombocitemia primária sobreviver 10 anos, a partir do momento da detecção, é estimada entre 64% e 80%. Problemas obstétricos ocorrem com frequência, incluindo abortos espontâneos e partos prematuros. Quando ocorre a morte, muitas vezes, é devido a uma complicação trombótica. A transformação para leucemia mieloide aguda ocorre em menos de 2% dos pacientes com trombocitemia essencial. A trombocitose também é uma complicação da policitemia vera e da leucemia mieloide crônica. Além da terapia direcionada ao distúrbio primário, a contagem de plaquetas deve ser regulada da mesma maneira que na trombocitose essencial⁴⁵.

2.7 HIPERREATIVIDADE PLAQUETÁRIA

Embora haja evidências de que a ativação plaquetária está associada a distúrbios trombóticos arteriais, não existem testes confiáveis para hiperreatividade plaquetária de uso comum⁴⁸. Estudos tem avaliado dois receptores na superfície plaquetária que estão envolvidos na adesão plaquetária – glicoproteína (gp) Ib/IX e agregação (gp IIb/IIIa). Além de serem alvos de intervenção terapêutica para prevenir a trombose arterial, foram identificados múltiplos polimorfismos genéticos dessas proteínas⁴⁹⁻⁵².

Vários estudos demonstraram que um desses polimorfismos da gp IIb/IIIa, denominado PIA2, está associado a um risco aumentado de IM e angina instável e com síndromes isquêmicas coronarianas em idade mais jovem do que indivíduos negativos para essa mutação. Porém, outros estudos não conseguiram encontrar essa associação. Embora uma relação causal não tenha sido comprovada, a relação de marcadores genéticos com hiperreatividade plaquetária é um campo ativo de investigação⁴⁸.

3. ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

3.1 TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA

A trombocitopenia é um efeito adverso raro, mas importante, da administração de heparina, ocorrendo em 1,1% dos pacientes administrados com heparina suína e 2,9% dos pacientes submetidos a tratamento com heparina bovina⁵³. Uma trombocitopenia relativamente leve, com contagem de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$, pode ser registrada nos primeiros dias de exposição ao medicamento. Uma trombocitopenia grave, mediada imunologicamente, pode ocorrer 5 a 8 dias após a primeira exposição, ou mais cedo em exposições repetidas, caracterizada por uma contagem

plaquetária decrescente, devido à agregação intravascular de plaquetas. Em estudo, Warkentin et al⁵⁴ verificaram que trombose das artérias coronárias ou periféricas não é incomum, resultado de IM ou da perda de membros. Foram identificados anticorpos dirigidos contra o fator 4 plaquetário complexado com heparina^{55,56}.

Um teste laboratorial para agregação plaquetária induzida por heparina está disponível, sendo cerca de 75% sensível e 100% específico. Outros testes – incluindo um ensaio imunoenzimático e um ensaio de liberação de serotonina plaquetária – podem ser mais sensíveis, mas não estão amplamente disponíveis. O curso de ação apropriado – caso haja suspeita desse distúrbio – é descontinuar todas as formas de heparina, a exemplo de doses profiláticas subcutâneas, soluções de lavagem de cateter e bloqueios de heparina, pois mesmo doses extremamente pequenas de heparina podem sustentar a agregação plaquetária anormal⁵⁶.

A incidência é menor com a heparina de baixo peso molecular como substituto, uma vez que o diagnóstico é suspeito ou estabelecido. As alternativas terapêuticas são poucas. Danaparoide sódico e hirudina recombinante, ou novasstatina, inibidores diretos da trombina, podem substituir a heparina^{57,58}. A inibição da função plaquetária com aspirina, ticlopidina ou anticorpos anti-IIb/IIIa é controversa. A inibição da coagulação com varfarina não é recomendada de forma aguda. Um inibidor direto da trombina, como o argatroban, pode ser usado no paciente que necessita de inibição da trombina, como aquele com SCA aguda, válvula cardíaca protética mecânica, êmbolos pulmonares, entre outros⁵⁹.

As transfusões de plaquetas são ineficazes e contraindicadas, exceto para tratar hemorragia. O reconhecimento precoce e a retirada da heparina são fundamentais. A trombocitopenia geralmente desaparece dentro de 48 horas após a descontinuação da heparina. O pentosano – um glicosaminoglicano administrado por via oral – tem sido associado à síndrome de trombocitopenia induzida por heparina⁵⁹.

3.2 TROMBOCITOPENIA POR QUINIDINA

A trombocitopenia induzida pela quinidina é incomum na trombocitopenia induzida por medicamentos, devido à sua gravidade e duração. Contagens de plaquetas tão baixas quanto $2 \times 10^9/L$ foram observadas e podem persistir por até 14 dias. Foram demonstrados anticorpos contra numerosos antígenos plaquetários, mas a gp V é um alvo frequente. O agente agressor pode ser a molécula original de quinidina, a quinina ou um metabólito^{60,61}.

3.3 OUTRAS ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

Anemias de vários tipos podem ser produzidas por um grande número de medicamentos usados para tratar diversas anormalidades cardiovasculares, pois podem induzir anemias aplásticas, hemolíticas e

megaloblásticas, além de causar neutropenia, trombocitopenia e trombocitose⁴¹.

4. ANORMALIDADES DE COAGULAÇÃO

4.1 COAGULOPATIA DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

Além da hemólise, a circulação extracorpórea pode ter efeitos adversos na coagulação. Considera-se que um defeito plaquetário pode ser causado por uma estimulação sublimiar das plaquetas em contato com superfícies artificiais que dura cerca de 24 horas após um procedimento⁶². Se for observada exsudação difusa de sangue – mesmo com uma contagem de plaquetas normal ou quase normal – uma transfusão de plaquetas pode ser benéfica. Foi demonstrado que a hiperatividade do sistema fibrinolítico – representada por níveis aumentados de monômero de fibrina, dímero D e ativador de plasminogênio tecidual – está relacionada à perda sanguínea clínica⁶³. Estudos constataram um efeito benéfico do inibidor fibrinolítico ácido tranexâmico na diminuição perda sanguínea pós-operatória⁶⁴.

A deamino-8-d-arginina vasopressina (DDAVP) e a aprotinina reduziram a perda sanguínea pós-operatória após algumas cirurgias difíceis⁶⁵. A patogênese da disfunção plaquetária e leucocitária induzida pela circulação extracorpórea é a ativação do sistema complemento via fator XII e caliceína pelo oxigenador de membrana. Esses fatores ativam o sistema fibrinolítico, além do complemento, o que pode explicar a observação de fibrinólise aumentada. Experimentalmente, um anticorpo contra o componente C5 do complemento impediu a ativação de plaquetas e leucócitos⁶⁶.

A hipotermia abaixo de 22°C pode causar trombocitopenia e leucopenia, e as enzimas do sistema de coagulação não funcionam de forma ideal a esta temperatura⁶⁷. Nesse caso, os pacientes devem ser adequadamente reaquecidos. Acredita-se que a síndrome de rebote da heparina seja a reversão insuficiente pela protamina da heparina administrada durante a cirurgia. A dose recomendada de protamina é de 1 mg/100 U de heparina administrada⁶⁶.

4.2 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDADE

Existe um consenso de que a resposta hemostática é iniciada pelo contato do fator VIIa com o fator tecidual, que normalmente não é expresso em tecidos expostos ao fluxo sanguíneo. Porém, o fator tecidual se expressa em estruturas subendoteliais, músculo liso, cérebro e monócitos ativados. O complexo fator VIIa/ fator tecidual ativa os fatores IX e X para gerar trombina e ativar plaquetas⁶⁸. Além de clivar o fibrinogênio em fibrina, a trombina gerada retroalimenta os fatores V e VIII para aumentar a resposta de coagulação. Esse aumento é atenuado por vários mecanismos anticoagulantes naturais. As deficiências desses anticoagulantes resultam em trombose venosa anormal, com ou sem embolia pulmonar. O risco de

trombose arterial, AVC e IM não é aumentado por essas mutações, embora possam interagir com fatores de risco tradicionais⁶⁹⁻⁷¹.

Um desses anticoagulantes é a antitrombina III (ATIII). Essa proteína plasmática se liga à heparina padrão, se tornando um potente inibidor da protease plasmática, inibindo especificamente a trombina, o fator Xa e o fator VIIa. Pacientes com estados de deficiência heterozigótica sofrem o risco de desenvolver trombose, assim como pacientes com síndrome nefrítica, pois o ATIII é perdido na proteína urinária. Um teste de triagem para deficiência de ATIII deve utilizar um ensaio funcional, já que muitas das mutações conhecidas produziram um nível plasmático normal de antígeno ATIII, mas um nível funcional reduzido. Normalmente, a idade da primeira trombose é de 15 a 45 anos. A trombose recorrente é comum^{72,73}.

A heparina mantém sua eficácia no tratamento agudo, embora os níveis plasmáticos de ATIII sejam baixos. A varfarina, por sua vez, é usada por toda a vida após a ocorrência de uma trombose. Os concentrados ATIII estão disponíveis para terapia de reposição em momentos em que a anticoagulação completa seria perigosa, como na neurocirurgia ou no parto. A proteína C e a proteína S atuam em combinação com os fatores Va e VIIIa proteoliticamente inativados. Ambas são alteradas pós-tradução por uma carboxilase dependente de vitamina K e, portanto, sua quantidade é reduzida pela terapia com varfarina. A proteína S circula no plasma de forma livre e também está ligada à proteína de ligação à proteína C4B do complemento^{72,73}.

O significado fisiológico das quantidades relativas de proteína S livre e ligada é controverso. A proteína C é uma enzima que pode ser ativada, enquanto a proteína S é um cofator. As manifestações clínicas das deficiências heterozigóticas de qualquer uma delas são semelhantes às da deficiência de ATIII. As deficiências homozigóticas são distúrbios trombóticos raros e graves que se manifestam como púrpura fulminante do neonato. A proteína S pode ser perdida na urina na síndrome nefrítica. A proteína C deve ser medida por um ensaio funcional. A maioria das mutações da proteína S resulta numa concentração plasmática diminuída, por isso uma medição antigênica é suficiente. A terapia da trombose é realizada com o uso de heparina de forma aguda, seguida de varfarina^{72,73}.

Dados de um estudo indicam que o plasma de alguns pacientes que apresentavam histórico pessoal e familiar de trombose venosa não poderia ser adequadamente anticoagulado pela adição de proteína C ativada *in vitro*. Posteriormente, foi demonstrado que esse fenômeno era decorrente de uma mutação no fator de coagulação V. A molécula do fator Va mutada mantém sua função pró-coagulante apesar da presença de proteína C ativada. A mutação provoca uma substituição de glutamina por arginina na posição 506, sendo muito comum, ocorrendo em cerca de 4% da população branca⁷⁴.

A heterozigosidade oferece um risco relativo 7 vezes maior de trombose venosa ao longo da vida e a homozigose está associada a um risco de mais de 80 vezes. O teste é feito com mais precisão com o aumento da

reação em cadeia da polimerase do DNA genômico do paciente. A mutação resulta na perda de um sítio de restrição MnlI. Esse ensaio não é afetado pela anticoagulação e distingue com segurança pacientes normais, heterozigotos e homozigotos. Um ensaio baseado em coágulo – tempo de tromboplastina parcial ativada – está disponível, mas pode não ser confiável devido à terapia anticoagulante ou a fatores técnicos. Foi descrita uma mutação muito rara do fator V em outro local de clivagem da proteína C ativada, a arginina 306, com fenótipo semelhante ao fator V Leiden⁷⁵.

As causas da trombose na síndrome dos anticorpos antifosfolípidos ainda são desconhecidas, embora tenha sido demonstrada a inibição da ligação do anticoagulante anexina V por anticorpos antifosfolípidos⁷⁶. A anticoagulação intensiva para atingir uma razão normalizada internacional (INR) de 3 com varfarina é necessária para prevenir a recorrência em pacientes que tiveram trombose⁷⁷⁻⁷⁹. Além da varfarina, a aspirina pode ser benéfica em pacientes com anticorpo antifosfolípido detectável, mas sem trombose conhecida. Outros agentes, incluindo ticlopidina, Plaquenil, interleucina-3 e antagonistas dos receptores de tromboxano, têm sido benéficos em contextos clínicos ou experimentais⁷⁸. Combinados, esses mecanismos são responsáveis por menos de um terço dos casos de trombose venosa. Várias outras anormalidades foram mencionadas, mas nenhuma ocorre comumente. A deficiência do cofator II da heparina, o excesso do inibidor-1 do ativador do plasminogênio e a glicoproteína rica em histidina foram descritos em relatos de casos individuais. Uma mutação na trombomodulina – um cofator da superfície celular endotelial para a geração de proteína C ativada – foi descrita em um paciente, mas seu papel fisiológico não foi demonstrado⁷⁹.

Fatores mecânicos – incluindo estase prolongada, IC congestiva e fluxo sanguíneo lento, devido a vestimentas restritivas – continuam sendo importantes fatores de risco a serem evitados. Uma mutação na cauda 3' não codificante do mRNA da protrombina (G20210A) tem sido associada à trombose arterial e venosa⁸⁰. É mais provável que a mutação seja encontrada em pacientes jovens com eventos trombóticos e que seja capaz de interagir com fatores de risco trombóticos arteriais tradicionais^{81,82}. Embora o mecanismo não seja claro, essa mutação parece aumentar os níveis plasmáticos de protrombina^{83,84}.

4.3 HOMOCISTEÍNA

Desde a descrição da doença vascular aterosclerótica prematura em indivíduos com homocistinúria congênita em 1969 tem havido um reconhecimento crescente da concentração de homocisteína plasmática como um fator de risco independente para DCV em indivíduos que não apresentam a síndrome de homocistinúria congênita grave⁸⁵. Embora muitos estudos tenham demonstrado um risco relativo cerca de 3 vezes maior de DCV em indivíduos com níveis plasmáticos de homocisteína acima do percentil 5, superior em comparação com aqueles abaixo do percentil 90, não

foi demonstrada uma relação estrita de causa e efeito. Outros estudos não demonstraram uma relação⁸⁶.

Muitos mecanismos foram demonstrados em estudos de cultura celular, incluindo maior geração de fatores de crescimento, aumento da produção de tromboxano, antagonismo do óxido nítrico, inibição da proteína C e trombomodulina, ativação do fator XII e indução de fator tecidual⁸⁷. A homocisteína também aumenta a síntese de DNA em células musculares lisas vasculares cultivadas pelo estímulo na síntese de ciclina A, um componente do mecanismo regulador do crescimento⁸⁸. Um fator provável é a capacidade desses compostos contendo enxofre de oxidar lipídios. As formas oxidadas das moléculas lipídicas têm um alto potencial aterogênico⁸⁹.

Foi identificada uma mutação comum – associada a uma forma termolábil do metileno tetrahydrofolato redutase (C677T) – que resulta em níveis plasmáticos mais elevados de homocisteína e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular^{90,91}. Também foi estabelecida uma correlação inversa entre a concentração plasmática de folato e de homocisteína. Um aumento na ingestão de vitaminas na dieta tem a capacidade de reduzir os níveis de homocisteína. Esse efeito pode ser devido à necessidade de vitaminas B6 e B12 e folato na conversão do aminoácido essencial metionina em cisteína. Não está claro se a homocisteína elevada é uma causa ou um efeito da aterosclerose⁹².

Embora nenhum estudo tenha demonstrado um efeito benéfico da redução farmacológica dos níveis de homocisteína, alguns investigadores recomendam a suplementação dietética de vitamina B6 (10 mg/dia), vitamina B12 (0,1 mg/dia) e folato (1 mg/dia)⁹³⁻⁹⁵. A concentração plasmática de homocisteína também está aumentada em uma dieta rica em gordura e proteína animal e entre fumantes. Os efeitos tóxicos da homocisteína podem ser um dos mecanismos pelos quais esses fatores são aterogênicos⁹⁶. Os níveis plasmáticos de homocisteína aumentaram significativamente em alguns pacientes após o transplante cardíaco, associados à diminuição dos níveis plasmáticos de folato. Essas observações podem estar relacionadas à aterosclerose prematura, que pode ocorrer após o transplante⁹⁷.

A concentração plasmática de homocisteína é um fator de risco fraco para trombose venosa. Um estudo com 269 pacientes mostrou uma tendência de aumento do risco de trombose venosa, com níveis plasmáticos de homocisteína acima do percentil 95, independentemente de outros fatores de risco conhecidos para trombose venosa. O efeito é maior idosas e a significância estatística foi alcançada apenas quando mulheres com mais de 50 anos de idade foram incluídas na análise⁹⁸. Na síndrome mais rara de homocistinúria congênita homozigótica, o fator V de Leiden está fortemente associado a fatores venosos e arteriais, indicando um efeito sinérgico desses fatores de risco⁹⁹.

4.4 HEMOCROMATOSE

Possivelmente devido à escassez de ferro na dieta, os mamíferos não possuem um mecanismo eficiente para secretar o excesso de ferro. Com consequência, indivíduos com hemocromatose hereditária que absorvem muito ferro na dieta ou pessoas com anemia crônica que recebem uma grande carga transfusional de ferro apresentam deposição de ferro em vários órgãos, resultando em uma síndrome de sobrecarga característica. Além do coração, o fígado, o pâncreas, as glândulas pituitária e adrenal e as cartilagens articulares são afetados¹⁰⁰.

A deposição hepática resulta em cirrose e aumento do risco de câncer hepatocelular. O envolvimento hipofisário resulta na redução da secreção de gonadotrofinas e no aumento da liberação do hormônio adrenocorticotrófico, que tem homologia com o hormônio estimulante dos β -melanócitos, causando hiperpigmentação da pele. Sua combinação com insuficiência pancreática é conhecida como diabetes de bronze. Também pode se manifestar como IC congestiva em indivíduos jovens ou como anomalias de condução^{100,101}.

A forma hereditária de hemocromatose é bastante comum. A prevalência de homozigose é de 3:1.000 a 8:1.000 na população em geral. É mais comum em brancos. As mulheres são protegidas de danos em órgãos-alvo devido à perda de sangue menstrual. Os heterozigotos aumentaram modestamente os estoques totais de ferro no corpo, mas não apresentam falência de órgãos. Um gene candidato à hemocromatose foi localizado no braço curto do cromossomo 6, próximo aos genes do antígeno leucocitário humano (HLA). O produto do gene é denominado HFE. Embora a sua função não seja compreendida, sabe-se que está associada ao receptor de transferência. Camundongos knockout para HFE desenvolvem uma doença semelhante à hemocromatose humana¹⁰².

Os testes para esta doença têm sido controversos. Descobriu-se que a ferritina sérica isoladamente é insensível e inespecífica¹⁰³. A saturação de transferência em jejum é o confiável, mas a fração não ligada da capacidade de ligação do ferro sérico pode ser um teste de triagem mais custo-efetivo. O tratamento da forma hereditária é a flebotomia terapêutica para normalizar a ferritina sérica. Se iniciado antes que o dano ao órgão seja permanente, pode prevenir um resultado negativo. Em pacientes com insuficiência medular ou anemia crônica e necessidade de transfusões repetidas, é necessária terapia de quelação de ferro, que pode ter efeitos colaterais¹⁰³⁻¹⁰⁵.

4.5 TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é um distúrbio do endotélio que resulta em múltiplas telangiectasias da pele e das membranas mucosas e causa hemorragia inconveniente e, às vezes, maciça. Órgãos também podem estar envolvidos. Grandes telangiectasias pulmonares são importantes, pois podem resultar em IC de alto débito, shunt da direita para a esquerda e embolização paradoxal. A coagulopatia de consumo crônica é

uma característica de malformações vasculares, mas não da THH. A anestesia cardíaca é complicada nesses pacientes. Estudos das lesões na THH demonstraram que existem conexões arteriovenosas diretas sem vasos de resistência entre as conexões¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Considera-se que o aumento venoso na pressão no tecido pulmonar com pouco tecido conjuntivo de suporte pode resultar na formação de grandes estruturas telangiectásicas, que podem ser um nicho para trombose ou infecção, o que, conseqüentemente, pode embolizar para a circulação sistêmica ou ser um canal para pequenos trombos na circulação venosa. Pode ocorrer dessaturação de oxigênio leve a moderada devido ao shunt ou, quando há múltiplas telangiectasias, aumento do débito cardíaco. Outros sinais de apresentação frequentes são opacidades na radiografia de tórax, além de telangiectasias finas da pele e membranas mucosas que causam epistaxe, lágrimas com sangue e hemorragia gastrointestinal. A deficiência de ferro é comum. Foram descritas mutações genéticas em 3 loci que estão intimamente associadas ao desenvolvimento de THH¹⁰⁹⁻¹¹⁰.

Duas dessas mutações são encontradas em famílias nas quais as malformações arteriovenosas pulmonares são comuns, e ambas envolvem receptores de superfície celular para o fator de crescimento transformador β (TGF- β). Um que mapeia para 9q33-34 é a proteína de ligação ao TGF- β endoglina e o outro é um receptor de TGF- β II que mapeia para 3p22. Uma terceira mutação, e menos comum, foi mapeada no braço longo do cromossomo 12 e não está associada a malformações arteriovenosas pulmonares. Parece haver heterogeneidade das mutações específicas dentro desses genes, sendo o tratamento difícil. Nenhuma modalidade isolada foi uniformemente eficaz. O ácido aminocaprílico ou estrogênios tiveram eficácia variada. Enxerto de pele e ablação a laser têm sido utilizados para lesões cutâneas. Lesões específicas podem ser embolizadas, mas outras podem recorrer. A terapia de cada paciente deve ser individualizada¹¹⁰.

4.6 MALIGNIDADE HEMATOLÓGICA

As malignidades hematológicas leucemia e linfoma podem ter efeitos cardíacos. A sementeira e os derrames pericárdicos podem causar anemia e pancitopenia significativas. A isquemia miocárdica pode ser um sinal manifesto, especialmente em indivíduos mais velhos. Contagens de leucócitos muito aumentadas ou diminuídas ou a presença de leucócitos imaturos no esfregaço de sangue periférico são frequentemente pistas diagnósticas. Foi relatado que o mieloma múltiplo é uma causa muito rara de insuficiência cardíaca de alto débito. O shunt arteriovenoso ou a elucidação de uma citocina pelos plasmócitos malignos foram mecanismos sugeridos. Não houve evidência de deposição de amiloide¹¹¹. A ocorrência mais comum é a deposição de amiloide, causando cardiomiopatia infiltrativa. Muitas malignidades podem causar endocardite com cultura negativa (marântica). Esta é uma entidade diagnóstica difícil. Pode ser especialmente difícil distinguir da endocardite bacteriana subaguda¹¹².

REFERÊNCIAS

1. Salvagno GL, Sanchis-gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;52:1–20.
2. Aktas G, Alcelik A, Tekce BK, Tekelioglu V, Sit M, Savli H. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):160–163.
3. Aktas G, Sit M, Dikbas O, et al. Could red cell distribution width be a marker in Hashimoto's thyroiditis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122 (10):572–574.
4. Akır L, Aktas G, Mercimek OB, Enginyurt O, Kaya Y, Mercimek K. Are red cell distribution width and mean platelet volume associated with rheumatoid arthritis? *Biomed Res.* 2016;27(2):292–294.
5. Aktas G, Sit M, Karagoz I, et al. Could red cell distribution width be a marker of thyroid cancer? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27:556–558.
6. BMA Tel, Kahvecib G, Bilgina S, et al. Haemoglobin and red cell distribution width levels in internal medicine patients indicate recurrent hospital admission during COVID-19. *Fam Med Prim Care Rev.* 2022;24(1):32–36.
7. Lippi G, Pipitone S, Favaloro EJ. Harmonization of red blood cell distribution width (RDW): an attainable target? *Ann Blood.* 2017;2(15):1–5.
8. Lee H, Kim J, Oh S, Kim S, Kim H. Red blood cell distribution width is associated with severity of leukoaraiosis. *PLoS One.* 2016;11(2):1–11.
9. Lippi G, Plebani M. Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1247–1249.
10. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):402–411.
11. Luepker RV, Lakshminarayan K, Detels R, Beaglehole R, Lansang MA. *Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases.* 5th ed. CRC Press. 2009:971–996
12. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;34:1–14.
13. Parsanathan R, Jain SK. Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(1):10–30.
14. Krittayaphong R, Muenkaew M, Chiewvit P, et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: a multicenter study. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(8):630–638.
15. Verhelst XPD, Troisi RI, Colle I, Geerts A, Van VH. Biomarkers for the diagnosis of acute cellular rejection in liver transplant recipients: a review. *Hepatol Res.* 2013;43(2):165–178.

16. Li N, Zhou H, Tang Q. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Dis Mark.* 2017;2017:1–23.
17. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, et al. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):635–641.
18. Datta BN, Silver MD. Cardiomegaly in chronic anemia in rats: an experimental study including ultrastructural, histometric and stereological observations. *Lab Invest* 1975;2:503.
19. Baer RW, Vlahakes GJ, Uhling PN, Hoffman IE. Maximum myocardial oxygen transport during anemia and polycythemia in dogs. *Am J Physiol* 1987;252:H1086.
20. Gerry JL, Bulkley BH, Hutchins GM. Clinicopathologic analysis of cardiac dysfunction in 52 patients with sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1978;42:211.
21. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM. Cardiovascular adaptation to transfusion/chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. *Am J Cardiol* 1983;62:121.
22. Charache S, Dover G, Smith K. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the gamma-delta-beta globin gene complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4842.
23. Platt OS, Orkin SH, Dover G. Hydroxyurea enhances hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1984;74: 652.
24. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317.
25. Canale C, Terrachini V, Vallebena A. Echocardiographic difference between major and intermediate thalassemia at rest and during isometric effort: yearly follow-up. *Clin Cardiol* 1988;11: 563.
26. Ehlers S, Levin AR, Klein AA. Natural history, noninvasive cardiac diagnostic studies, and results of cardiac catheterization. In: Engle MA, ed. *Pediatric Cardiovascular Disease: Cardiovascular Clinics II*. Philadelphia: FA Davis, 1981:171.
27. Schrier S. Extrinsic nonimmune hemolytic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:514.
28. Ford EG, Picone AL, Baisden CE. Role of autogenous tissue factors in hemolysis during cardiopulmonary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1993;55:410.
29. Yeh ET, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the glycoposphatidyl anchor. *J Clin Invest* 1994;93: 2305.
30. Spivak JL. Erythrocytosis. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:319.
31. Haga P, Cotes PM, Till JA. Serum immunoreactive erythropoietin in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Blood* 1987;70:822.

32. Gidding SS, Stockman JA. Erythropoietin in cyanotic heart disease. *Am Heart J* 1988;116:128.
33. Rosenthal A, Nathan DG, Marty AT. Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart diseases. *Circulation* 1970;42:297.
34. Dayton LM, McCullough RE, Scheinhorn DJ. Symptomatic and pulmonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest* 1975;68:790.
35. Tefferi A, Silverstein MN, Hoagland HC. Primary thrombocythemia. *Semin Oncol* 1995;22:334.
36. Hardisty RM, Wolf HH. Haemorrhagic thrombocythaemia: a clinical and laboratory study. *Br J Haematol* 1955;1:390.
37. Preston EE. Primary thrombocythaemia. *Lancet* 1982;1: 1021.
38. Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, Kopcke W. Essential thrombocythemia: clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 1988;61:2487.
39. Buss DH, Stuart JJ, Lipscomb GE. The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: an analysis of 129 cases. *Am J Hematol* 1985; 20:36.
40. Wang JC, Chen C, Novetsky AD, et al. Blood thrombopoietin levels in clonal thrombocytosis and reactive thrombocytosis. *Am J Med* 1998;104:451.
41. Johnson M, Gernsheimer T, Johansen K. Essential thrombocytosis: underemphasized cause of large-vessel thrombosis. *J Vasc Surg* 1995;22:443.
42. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. Essential thrombocythaemia and peripheral gangrene. *BMJ* 1974;3: 548.
43. Preston FE, Martin JF, Stewart RM, Davies-Jones GA. Thrombocytosis, circulating platelet aggregates and neurological dysfunction. *BMJ* 1979;2:1561.
44. Brusamolino E, Canevari A, Salvaneschi L. Efficacy of pipobroman in essential thrombocythemia: a study of 24 patients. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1339.
45. Hoffman R, Silverstein MN. Primary thrombocythemia. In: Hoffman R, Benz EJ, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone, 1991:886.
46. Silverstein MN, Pettitt RM, Solberg LA Jr. Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* 1988;318: 1292.
47. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132.
48. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090.
49. McGhie AI, McNatt J, Ezov N, et al. Abolition of cyclic flow variations in stenosed, endothelium-injured coronary arteries in non-human primates with

- a peptide fragment (VCL) derived from human plasma von Willebrand factor-glycoprotein Ib binding domain. *Circulation* 1994;90:2976.
50. Collier BS. Blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as an antithrombotic strategy. *Circulation* 1995;92:2273.
51. Lopez JA. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. *Blood Coagul Fibrinol* 1994;5:97.
52. Newman PJ. Platelet GPIIb/IIIa: molecular variations and alloantigens. *Thromb Haemost* 1991;66:111.
53. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;89:431.
54. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1.
55. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81.
56. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330.
57. Koster A, Kuppe H, Hetzer R, et al. Emergent cardiopulmonary bypass in five patients with heparin-induced thrombocytopenia type II employing recombinant hirudin. *Anesthesiology* 1998;89:777.
58. White HD, Ellis CJ, French JK, Aylward P. Hirudin (desirudin) and hirulog (bivalirudin) in acute ischaemic syndromes and the rationale for the Hirulog/Early Reperfusion Occlusion (HERO- 2) Study. *Aust N Z J Med* 1998;28:551.
59. Rice L, Kennedy D, Veach A. Pentosan induced cerebral sagittal sinus thrombosis: a variant of heparin induced thrombocytopenia. *J Urol* 1998;160:2148.
60. Stricker RB, Shuman MA. Quinidine purpura: evidence that glycoprotein V is a target platelet antigen. *Blood* 1986;67: 1377.
61. Christie DJ, Diaz-Arauzo H, Cook JM. Antibody-mediated platelet destruction by quinine, quinidine, and their metabolites. *J Lab Clin Med* 1988;112:92.
62. Colman RW. Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass (clinical conference). *Am J Hematol* 1995;48:267.
63. Haan J, Schonberger J, Haan J, et al. Tissue-type plasminogen activator and fibrin monomers synergistically cause platelet dysfunction during retransfusion of shed blood after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 1017.
64. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:835.

65. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. *N Engl J Med* 1986;314:1402.
66. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680.
67. Shenaq SA, Yawn DH, Saleem A, et al. Effect of profound hypothermia on leukocytes and platelets. *Ann Clin Lab Sci* 1986;16:130.
68. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86:1794.
69. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998;79:912.
70. Garg UC, Arnett DK, Evans G, Eckfeldt JH. No association between factor V Leiden mutation and coronary heart disease or carotid intima media thickness: the NHLBI Family Heart Study. *Thromb Res* 1998;89:289.
71. Doggen CJ, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998;97:1037.
72. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004.
73. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995;85:607.
74. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64.
75. Williamson D, Brown K, Luddington R, et al. Factor V Cambridge: a new mutation (Arg306→020Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998;91:1140.
76. Rand JH, Wu XX, Andree HA, et al. Antiphospholipid antibodies accelerated plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids a "lupus procoagulant" phenomenon. *Blood* 1998;92:1652.
77. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303.
78. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993.
62. Lockshin MD. Answers to the antiphospholipid-antibody syndrome? *N Engl J Med* 1995;332:1025.
79. Ohlin A, Marlar RA. The first mutation identified in the thrombomodulin gene is a 45-year-old man presenting with thromboembolic disease. *Blood* 1995;85:330.

80. Kapur RK, Mills LA, Spitzer SG, Hultin MB. A prothrombin gene mutation is significantly associated with venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2875.
81. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998;91:3562.
82. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997;90:1747.
83. Kyrle PA, Mannhalter C, Beguin S, et al. Clinical studies and thrombin generation in patients homozygous or heterozygous for the G20210A mutation in the prothrombin gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1287.
84. Ferraresi P, Marchetti G, Legnani C, et al. The heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype is associated with early venous thrombosis in inherited thrombophilias and is not increased in frequency in artery disease. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 1997;17:2418.
85. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111.
86. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem* 1995;41:173.
87. Harpel PC, Zhang XX, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996;126(suppl):1285S.
88. Tsai J, Wang H, Perrella MA, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996;97:146.
89. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386.
90. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111. Letter.
91. Kluijtmans LA, van de Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35.
92. Kuller LH, Evans RW. Homocysteine, vitamins, and cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:196.
93. Ubbink JB, van der Merwe A, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Invest* 1993;71:993.
94. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845.
95. Chasen-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996;15:136.

96. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: the Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995;274:1526.
97. Berger PB, Jones JD, Olson LJ, et al. Increase in total plasma homocysteine concentration after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1995;70:125.
98. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759.
99. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763.
100. Porter J, Cary N, Schofield P. Haemochromatosis presenting as congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1995;73:73.
101. Wang TL, Chen WJ, Liau CS, Lee YT. Sick sinus syndrome as the early manifestation of cardiac hemochromatosis. *J Electrocardiol* 1994;27:91.
102. Bhavsar D, Chen Y, Zheng HD, Drysdale J. Searching for the hemochromatosis grail. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:331.
103. Adams PC, Gregor JC, Kertesz AE, Valberg LS. Screening blood donors for hereditary hemochromatosis: decision analysis model based on a 30-year database. *Gastroenterology* 1995; 109:177.
104. Phatak PD, Cappuccio JD. Management of hereditary hemochromatosis. *Blood Rev* 1994;8:193.
105. Kushner JP. Screening for hemochromatosis [editorial]. *Gastroenterology* 1995;109:315.
106. Guttmacher AE, McKinnon WC, Upton MD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a disorder in search of the genetics community. *Am J Med Genet* 1994;52:252.
107. Radu C, Reich DL, Tamman R. Anesthetic considerations in a cardiac surgical patient with Osler-Weber-Rendu disease. *J Cardiovasc Anesth* 1992;6:461.
108. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and threedimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 1990;95:422.
109. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994;8:345.
110. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, et al. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet* 1995;4:945.
111. McBride W, Jackman JD Jr, Gammon RS, Willerson JT. Highoutput cardiac failure in patients with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1988;319:1651.
112. Williams WJ, ed. *Hematology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.