

## CAPÍTULO 31

ARTIGO DE REVISÃO

### **BASES FISIOPATOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS BIOMARCADORES NA HEMATOLOGIA CARDIOVASCULAR**

**Autor Principal**

**Ronnya Gerllane Roriz**

**Coautores**

Ernane Oliveira Rodrigues

Luiz Aurélio Braga Pereira

Thiago Rabello Santos

Alexandre Augusto Paredes Selva

Karina Brandão Patton

**Resumo** O estudo das correlações fisiopatológicas entre o sistema hematológico e a função cardiovascular revela uma interdependência profunda que transcende a visão clássica de especialidades isoladas. A circulação sanguínea não atua apenas como um meio de transporte neutro, mas como um tecido dinâmico cujas alterações celulares e moleculares impactam diretamente a mecânica cardíaca e a integridade vascular. Condições como a anemia reduzem a oferta de oxigênio tecidual, exigindo adaptações hemodinâmicas como o aumento do débito cardíaco, que, em estados crônicos, podem evoluir para remodelamento ventricular e insuficiência de alto débito. Por outro lado, a patologia cardiovascular, como a insuficiência cardíaca e a hipertensão, desencadeia uma cascata inflamatória sistêmica e ativação plaquetária, as quais promovem complicações como trombose venosa e a própria anemia de doença crônica, fechando um ciclo de agressão mútua. Nesse contexto, a largura de distribuição das hemácias (RDW) emerge como um marcador de interesse crescente, pois sua variação reflete não apenas o diagnóstico de anemias, mas também estados de inflamação e estresse oxidativo associados ao prognóstico de eventos coronarianos e doenças cerebrovasculares. A compreensão detalhada dessas vias, incluindo o papel de mutações genéticas em fatores de coagulação e o impacto de depósitos férricos em tecidos miocárdicos, é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas integradas. A abordagem multidisciplinar, envolvendo a colaboração entre hematologistas e cardiologistas, torna-se uma necessidade clínica para otimizar os desfechos em pacientes complexos, onde o manejo de um sistema reflete invariavelmente na estabilidade do outro. O avanço nas pesquisas sobre biomarcadores sensíveis e o uso de novas terapias para hemoglobinopatias sinalizam uma transformação na prática clínica, priorizando a estabilização da reologia sanguínea como fundamento para a preservação da saúde cardiovascular global.

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

## 1. A INTERDEPENDÊNCIA FISIOPATOLÓGICA ENTRE SANGUE E CORAÇÃO

A relação entre os distúrbios hematológicos e as patologias cardiovasculares não deve ser compreendida apenas como uma coexistência de doenças, mas sim como uma rede intrincada de influências recíprocas que moldam a apresentação clínica e o desfecho do paciente. O sistema hematológico fornece a base para o transporte de gases e a manutenção da hemostasia, funções sem as quais o miocárdio e os vasos periféricos não podem manter sua integridade funcional. Quando ocorrem falhas nesse suporte, como em casos de anemia severa, o sistema cardiovascular é forçado a operar em regimes de compensação extrema.

A redução na capacidade de transporte de oxigênio, característica fundamental das anemias, impõe ao coração o desenvolvimento de mecanismos adaptativos imediatos. O aumento da frequência cardíaca e a elevação do volume sistólico são respostas naturais à tentativa de suprir a demanda metabólica periférica, o que, sob estresse prolongado, pode resultar em quadros de insuficiência cardíaca. Paralelamente, distúrbios na coagulação sanguínea representam um risco constante para o desenvolvimento de eventos isquêmicos. A predisposição a estados trombóticos pode culminar em oclusões arteriais críticas, resultando em infartos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais, demonstrando que a estabilidade do fluxo sanguíneo depende da harmonia entre os elementos celulares e as proteínas plasmáticas.

De forma reversa, a doença cardiovascular estabelecida atua como um potente modulador do ambiente hematológico. A insuficiência cardíaca e a hipertensão arterial não são condições puramente hemodinâmicas. Elas promovem um estado inflamatório sistêmico persistente. Essa inflamação, por sua vez, interfere na produção eritrocitária na medula óssea e na disponibilidade de ferro, levando à anemia de doença crônica. Além disso, a estase sanguínea e as alterações no endotélio vascular favorecem a ativação plaquetária, aumentando a incidência de trombose venosa profunda.

Diante dessa complexidade, o diagnóstico e o manejo clínico exigem uma visão integrada que considere ambos os sistemas de forma simultânea. O tratamento eficaz muitas vezes requer abordagens terapêuticas que visem tanto a correção de parâmetros hematológicos quanto a estabilização da função cardiovascular. A colaboração multidisciplinar entre especialistas em hematologia e cardiologia não é apenas desejável, mas essencial para lidar com a gestão dessas condições, onde a colaboração técnica pode determinar a melhora significativa nos resultados clínicos e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

## 2. A BIOMECÂNICA ERITROCITÁRIA E O PAPEL DO RDW NA CLÍNICA CARDIOVASCULAR

As hemácias, ou eritrócitos, constituem as células mais abundantes do sangue periférico, apresentando uma morfologia oval bicôncava característica e desprovida de núcleo. Essa estrutura, com dimensões médias de 6 a 8 µm de diâmetro e uma espessura de 2 µm, é fundamental para garantir a flexibilidade necessária para o trânsito nos capilares mais estreitos do corpo humano. O volume corpuscular médio (VCM) dessas células situa-se normalmente entre 80 e 100 femtolitros (fL), mas esse parâmetro é sujeito a flutuações em decorrência de diversas agressões fisiopatológicas.

### 2.1 Natureza e cálculo da largura de distribuição das hemácias

A largura de distribuição das hemácias, amplamente conhecida pela sigla RDW (*Red Blood Cell Distribution Width*), consiste em uma medida estatística que quantifica a variação de tamanho entre os eritrócitos circulantes, fenômeno denominado anisocitose. O interesse por este marcador cresceu substancialmente na última década, uma vez que ele fornece informações diagnósticas e prognósticas em uma gama variada de enfermidades. O RDW tem sido validado como um indicador de processos inflamatórios em condições que incluem desde distúrbios intestinais funcionais até doenças autoimunes, neoplasias malignas e infecções virais agudas, como a COVID-19.

O cálculo do RDW é realizado de forma automatizada pelos analisadores hematológicos modernos. O processo envolve a divisão do desvio padrão (DP) do volume das hemácias pelo valor do VCM, multiplicando-se o resultado por 100 para a obtenção de um valor percentual. Embora seja um parâmetro de rotina, a padronização universal do RDW ainda enfrenta desafios, visto que os métodos de medição e os algoritmos estatísticos podem variar entre diferentes fabricantes de equipamentos laboratoriais. Na prática clínica corrente, o intervalo de referência aceito pela maioria dos centros laboratoriais flutua entre 11% e 15%.

### 2.2 Significância clínica da elevação do RDW

Enquanto valores abaixo do limite inferior de referência são geralmente desprovidos de impacto clínico, a elevação do RDW sinaliza uma heterogeneidade celular importante. Esse aumento reflete a presença de eritrócitos de tamanhos variados, podendo ser decorrente da circulação de células muito pequenas (microcíticas), muito grandes (macrocíticas) ou uma mistura de ambas. Do ponto de vista fisiopatológico, um RDW elevado é frequentemente o resultado de uma produção eritrocitária ineficaz, fragmentação celular acelerada ou processos de destruição excessiva na circulação. Clinicamente, observe-se a elevação deste índice em pacientes com:

- **Anemias carenciais** – especialmente na anemia ferropriva e megaloblástica.

- **Doenças genéticas e de medula** – como a síndrome mielodisplásica e a anemia falciforme.
- **Falência de órgãos** – insuficiência hepática e renal.
- **Intervenções terapêutica** – após a realização de transfusões sanguíneas.

Historicamente, o uso do RDW em conjunto com o VCM restringia-se ao diagnóstico diferencial das anemias. Contudo, essa visão limitada está sendo substituída por uma percepção mais ampla de seu valor como biomarcador sistêmico. A Tabela 1 mostra a correlação entre os níveis de RDW e as doenças relacionadas.

**Tabela 1** – Correlação entre níveis de RDW e condições patológicas associadas

| <b>Faixa de RDW</b>                 | <b>Estado Clínico Provável</b>                       | <b>Mecanismo Fisiopatológico Sugerido</b>                        |
|-------------------------------------|--|--|
| <b>Normal (11% - 15%)</b>           | Homeostase eritrocitária                             | Produção medular equilibrada e ausência de inflamação aguda.     |
| <b>Aumento Leve a Moderado</b>      | Anemia ferropriva inicial, inflamação crônica        | Deficiência progressiva de substratos ou inibição por citocinas. |
| <b>Aumento Acentuado (&gt; 18%)</b> | Anemias megaloblásticas, hemólise aguda, transfusões | Resposta medular intensa ou destruição celular acelerada.        |
| <b>Elevação Persistente em DCV</b>  | Insuficiência cardíaca, Síndrome Coronariana         | Marcador de estresse oxidativo e inflamação sistêmica crônica.   |

### 2.3 RDW e o risco cardiovascular

A associação entre o RDW e as doenças cardiovasculares (DCV) é um dos campos mais férteis da pesquisa atual. Condições como insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica, hipertensão sistêmica e fibrilação atrial apresentam uma correlação estatística robusta com graus elevados de anisocitose. A explicação para essa conexão reside no fato de que tanto o aumento do RDW quanto as DCV compartilham uma via comum baseada na inflamação sistêmica e no estresse oxidativo.

Considerando que as DCV permanecem como a principal causa de mortalidade global, superando neoplasias e doenças infecciosas, a busca por biomarcadores que auxiliem na estratificação de risco é uma prioridade médica. O diagnóstico tradicional fundamenta-se em exames de imagem e marcadores bioquímicos específicos, como a troponina e os peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP). Entretanto, muitos desses exames são de custo elevado ou de disponibilidade limitada em contextos de atenção primária.

O RDW destaca-se nesse cenário por ser um componente intrínseco do hemograma completo, um exame barato, não invasivo e disponível em quase qualquer unidade de saúde. Como o biomarcador ideal deve ser sensível e rapidamente disponível, o RDW preenche esses requisitos, oferecendo informações valiosas sobre o diagnóstico e o prognóstico de curto e longo prazo. Evidências sugerem que alterações nos níveis de RDW podem atuar como preditores independentes de morbidade e mortalidade em pacientes cardíacos. Apesar dessa forte associação, os mecanismos moleculares exatos que definem se a heterogeneidade eritrocitária é um agente causal ou apenas um reflexo de outras condições patológicas subjacentes ainda aguardam esclarecimento definitivo.

### **3. REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS E ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES NAS ANEMIAS GRAVES**

A redução patológica da massa eritrocitária, expressa por níveis de hematócrito iguais ou inferiores a 27%, estabelece um estado de desafio constante à homeostase circulatória. Esse limiar crítico de anemia grave desencadeia uma série de ajustes sistêmicos que visam compensar a queda na oferta de oxigênio aos tecidos periféricos. Inicialmente, o organismo responde com um aumento acentuado e compensatório do débito cardíaco, uma manobra necessária para manter a perfusão celular diante da menor densidade de transportadores de hemoglobina. Contudo, a persistência dessa condição pode evoluir para um quadro de insuficiência cardíaca de alto débito, onde o coração, apesar de trabalhar acima de sua capacidade normal, torna-se incapaz de sustentar as demandas metabólicas exacerbadas.

Clinicamente, o paciente que padece de anemia profunda apresenta um conjunto de sinais característicos de um estado hiperdinâmico. A taquicardia surge como a resposta cronotrópica imediata, acompanhada por um precórdio hiperativo e uma pressão de pulso ampla, refletindo a força da ejeção ventricular. É comum a detecção de pulsos periféricos céleres e a ausculta de sopros sistólicos de ejeção, fenômenos explicados pela turbulência do fluxo sanguíneo em um sistema de baixa viscosidade. Em estágios avançados, a presença de uma terceira bulha cardíaca indica a sobrecarga de volume e a dificuldade de acomodação ventricular.

A fisiopatologia dessa adaptação reside na combinação da hipóxia tecidual com a redução da viscosidade sanguínea. Esses fatores levam a uma diminuição da resistência vascular sistêmica, facilitando o retorno venoso e, por conseguinte,

elevando o débito cardíaco. Entretanto, o custo a longo prazo dessa hiperatividade é o desenvolvimento de dilatação cardíaca e hipertrofia ventricular, alterações estruturais que buscam compensar a tensão parietal aumentada, mas que predispõem à descompensação cardiovascular grave.

### 3.1 Mecanismos moleculares de compensação e riscos isquêmicos

No nível molecular, a eficiência da liberação de oxigênio é otimizada pelo deslocamento da curva de dissociação hemoglobina-oxigênio para a direita. Esse fenômeno é mediado pelo aumento da concentração intraeritrocitária de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), uma molécula que reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, facilitando sua entrega aos tecidos mesmo sob pressões parciais de oxigênio mais baixas. Embora essa seja uma adaptação vital, ela possui limites funcionais, especialmente em corações que já apresentam comprometimento vascular prévio.

Em indivíduos com doença arterial coronariana subjacente, a anemia grave atua como um fator agravante crítico. A redução na oferta de oxigênio, somada à demanda aumentada do miocárdio, pode precipitar episódios de angina ou culminar em infarto do miocárdio, uma vez que as artérias estenóticas não conseguem suprir o fluxo adicional exigido. Com o tempo, a anemia crônica grave pode converter o estado inicial de alto débito em uma cardiomiopatia dilatada de baixo débito, um estágio de exaustão muscular miocárdica onde a reversibilidade se torna incerta. A Tabela 2 mostra quais são os principais indicadores laboratoriais e as etiologias na avaliação das anemias.

**Tabela 2** – Indicadores laboratoriais e etiologias na avaliação das anemias

| <b>Exame Laboratorial</b>        | <b>Resultado Observado</b>       | <b>Interpretação Clínica e Possíveis Causas</b>   |
|----------------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Contagem de Reticulócitos</b> | Reduzida (Absoluta)              | Falha na produção medular: deficiência de ferro, folato, vitamina B12 ou doença intrínseca da medula. |
| <b>Contagem de Reticulócitos</b> | Aumentada (Absoluta)             | Resposta medular a perdas periféricas: sangramento agudo ou processos hemolíticos ativos.             |
| <b>Esfregaço Periférico</b>      | Esquistócitos e Microesferócitos | Fragmentação mecânica das hemácias, sugerindo hemólise microangiopática ou disfunção valvular.        |

| <b>Exame Laboratorial</b>          | <b>Resultado Observado</b> | <b>Interpretação Clínica e Possíveis Causas</b>   |
|------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Haptoglobina Sérica</b>         | Reduzida ou Esgotada       | Consumo da proteína de ligação devido à hemólise intravascular grave.                     |
| <b>Desidrogenase Láctica (LDH)</b> | Elevada                    | Marcador de destruição celular e liberação de conteúdo intracitoplasmático na circulação. |

#### **4. HEMOGLOBINOPATIAS E FENÔMENOS VASO-OCCLUSIVOS: O CASO DA ANEMIA FALCIFORME**

A anemia falciforme representa uma das interações mais perigosas entre a genética hematológica e a integridade cardiovascular. Originada por uma mutação pontual no sexto aminoácido da cadeia beta-globina — substituindo o ácido glutâmico pela valina —, essa alteração resulta na formação da hemoglobina S (HbS). Sob condições de baixa tensão de oxigênio, as moléculas de HbS polimerizam-se, formando estruturas cristalinas alongadas conhecidas como tactoides, que deformam o eritrócito no formato de foice.

Essas células falciformes possuem propriedades reológicas deletérias: apresentam um tempo de sobrevivência drasticamente reduzido e uma tendência patológica à aglomeração. O resultado direto é a obstrução do fluxo sanguíneo na microvasculatura, gerando isquemia tecidual e infartos orgânicos. Embora indivíduos heterozigotos (traço falciforme) costumem ser assintomáticos, condições de hipoxemia acentuada ou altitudes elevadas podem desencadear manifestações clínicas. Já nos homozigotos, a doença manifesta-se precocemente, com crises dolorosas recorrentes a partir dos seis meses de vida.

##### **4.1 Complicações sistêmicas e avanços terapêuticos**

As repercussões cardiovasculares na anemia falciforme assemelham-se às de outras anemias crônicas quanto ao aumento do débito cardíaco, mas são agravadas pelos eventos vaso-oclusivos. O risco de infarto pulmonar, miocárdico e cerebral é uma constante, frequentemente causado por trombose *in situ*. Complicações adicionais incluem a autoesplenectomia por infartos repetidos do baço, o que eleva a suscetibilidade a infecções, e o comprometimento progressivo da função renal devido à hipertonicidade e hipóxia na medula renal.

As crises falciformes agudas, caracterizadas por dor intensa, febre e rabdomiólise, requerem manejo imediato com hidratação vigorosa e analgesia potente. Embora a transfusão não seja uma conduta rotineira, a exsanguineotransfusão torna-se

necessária em situações de crise torácica aguda (infarto pulmonar maciço) ou preparo para grandes cirurgias. No campo farmacológico, a hidroxiureia revolucionou o tratamento ao induzir a síntese de hemoglobina fetal (HbF), que inibe a polimerização da HbS e reduz os episódios vaso-oclusivos. Futuramente, a terapia genética, através da inserção de genes reguladores em células-tronco, desponta como a via para a cura definitiva dessa complexa patologia.

## 5. Talassemias e o impacto da sobrecarga de ferro no miocárdio

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias caracterizadas por uma falha quantitativa na síntese das cadeias de globina, resultando em um quadro clínico que combina hemólise crônica e eritropoiese ineficaz. Diferente das hemoglobinopatias qualitativas, nestas patologias ocorre uma redução ou ausência total da produção de cadeias alfa ou beta, classificando-as, respectivamente, como alfa-talassemia e beta-talassemia. A prevalência desses defeitos genéticos é notória em populações de ascendência mediterrânea, embora também apresentem incidência significativa em indivíduos afro-americanos, especialmente quando há associação com o traço falciforme.

A base genética dessas condições revela um padrão de herança autossômico dominante, onde a produção deficitária de hemoglobina A culmina na formação de eritrócitos com características morfológicas bem delineadas. Na análise microscópica, é comum a observação de células microcíticas e hipocrômicas, frequentemente acompanhadas por hemácias em formato de alvo e pontilhado basofílico. O diagnóstico definitivo, essencial para a distinção de quadros de deficiência de ferro, fundamenta-se na eletroforese quantitativa de hemoglobina ou em métodos de biologia molecular, como a análise *Southern blot*.

Em pacientes diagnosticados com talassemia maior, a evolução clínica costuma apresentar gravidade acentuada a partir da segunda década de vida. O desafio central para o sistema cardiovascular reside na deposição sistêmica de ferro, consequência tanto da hemólise persistente quanto do regime transfusional crônico. Esse acúmulo de ferro ocorre de maneira extensa em diversos órgãos, atingindo o tecido cardíaco com particular agressividade. A infiltração férica no miocárdio e no nódulo atrioventricular predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e arritmias fatais, sendo estas as principais causas de morte súbita nesse grupo. O transplante de medula óssea surge como uma intervenção curativa eficaz, preferencialmente realizada na infância, visando interromper o processo de dano orgânico antes que as lesões teciduais se tornem irreversíveis.

## 6. DINÂMICA DAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS: AGRESSORES MECÂNICOS, IMUNES E METABÓLICOS

As anemias hemolíticas são definidas pela destruição prematura das hemácias, um processo que pode ser desencadeado por fatores externos à célula ou por defeitos intrínsecos ao próprio eritrócito. A etiologia mecânica, por exemplo, está intrinsecamente ligada a forças de cisalhamento extremas geradas por fluidos em alta velocidade. Tais forças manifestam-se em cenários de microvasculatura danificada, malformações arteriovenosas ou na presença de dispositivos intracardíacos, como válvulas protéticas, especialmente se houver regurgitação paravalvar ou estenose aórtica grave. A identificação desses eventos é facilitada pela observação de fragmentos celulares no sangue periférico, como esquistócitos e microesferócitos.

Por outro lado, a hemólise pode ser mediada por processos imunológicos, nos quais autoanticorpos ou aloanticorpos atacam diretamente a superfície eritrocitária, muitas vezes em resposta ao uso de determinados fármacos. Além disso, existem as causas intrínsecas, relacionadas a anomalias no citoesqueleto da membrana celular, defeitos enzimáticos ou hemoglobinopatias, como ocorre na própria anemia falciforme, que cursa com hemólise profunda. Independentemente da causa, o quadro laboratorial clássico revela anemia acompanhada por reticulocitose absoluta, elevação da desidrogenase láctica (LDH) e aumento da bilirrubina indireta. A redução ou ausência de haptoglobina sérica é um marcador sensível de hemólise intravascular, visto que essa proteína se esgota ao se ligar à hemoglobina livre circulante.

As repercussões hemodinâmicas da hemólise grave espelham o estado hiperdinâmico observado em outras anemias agudas, caracterizado por taquicardia e sopros sistólicos. Contudo, a rapidez da queda nos níveis de hemoglobina pode ser tão drástica que a medula óssea não consegue responder adequadamente, resultando em lesões isquêmicas cerebrais ou miocárdicas, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além de achados laboratoriais específicos, a Tabela 3 fornece dados sobre a etiologia das anemias hemolíticas.

**Tabela 3** – Etiologias das anemias hemolíticas e achados laboratoriais específicos

| <b>Categoria</b>    | <b>Mecanismo de Destruição</b>            | <b>Achados no Esfregaço e Laboratório</b>               |
|---------------------|---|---|
| <b>Mecânica</b>     | Força de cisalhamento e fluxo turbulento. | Esquistócitos, células esporas e hemoglobinúria.        |
| <b>Imunomediada</b> | Autoanticorpos ou reação a fármacos.      | Esferócitos e teste de antiglobulina (Coombs) positivo. |

| <b>Categoria</b>         | <b>Mecanismo de Destruição</b>          | <b>Achados no Esfregaço e Laboratório</b>                                     |
|--------------------------|---|---|
| <b>Intrínseca</b>        | Defeitos enzimáticos ou de membrana.    | Células "mordidas" ( <i>bite cells</i> ), eliptócitos e corpúsculos de Heinz. |
| <b>Infecciosa/Tóxica</b> | Agressão direta ou toxinas bacterianas. | Fragmentação celular e trombocitopenia associada.                             |

### 6.1 Circulação extracorpórea e desafios pós-operatórios

O uso de tecnologias de suporte circulatório, como a circulação extracorpórea em cirurgias cardíacas, introduz riscos hematológicos específicos. Procedimentos prolongados estão frequentemente associados à hemólise intravascular, resultante da passagem do sangue por oxigenadores de membrana. A ativação da via do complemento é um fator determinante nesse processo, com a detecção do complexo de ataque à membrana C5b-C9 em fantasmas de eritrócitos lisados. Embora os danos costumem ser autolimitados após o término do procedimento, a presença de hemoglobina livre no plasma requer vigilância rigorosa devido ao seu potencial nefrotóxico. O resgate de sangue intraoperatório, embora útil para reduzir transfusões, também pode contribuir para a destruição mecânica adicional das células sanguíneas.

### 6.2 Microangiopatia trombótica: PTT, SHU e síndrome HELLP

A microangiopatia trombótica engloba distúrbios críticos como a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e a síndrome HELLP. Estas condições são marcadas pela formação de trombos plaquetários na microvasculatura, o que leva à oclusão de vasos em órgãos vitais e à fragmentação mecânica das hemácias. Na PTT, a isquemia miocárdica pode ser um dos primeiros sinais clínicos manifestos. O diagnóstico é sustentado pela tríade de anemia hemolítica mecânica (com presença de esquistócitos), trombocitopenia e teste de Coombs direto negativo. O tratamento de emergência baseia-se na realização de plasmáfereze total diária combinada ao uso de corticosteroides.

### 6.3 Hemoglobinúria paroxística noturna e o risco de trombose

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio clonal das células-tronco hematopoéticas, originado por mutações que afetam as âncoras de fosfoinositol glicano (PIG) na superfície celular. A ausência dessas âncoras impede a fixação de proteínas reguladoras do complemento, como o CD55 e o CD59, tornando os eritrócitos extremamente sensíveis à lise pelo sistema complemento, especialmente em meios acidificados. Clinicamente, a HPN manifesta-se por pancitopenia e uma predisposição incomum a trombozes venosas ou arteriais,

muitas vezes em locais atípicos como a veia hepática. Para pacientes com HPN que necessitam de cirurgia cardiovascular, a realização de exsanguineotransfusão prévia deve ser considerada para mitigar o risco de ativação massiva do complemento induzida pela circulação extracorpórea.

#### **6.4 Hipertermia e fragilidade eritrocitária**

A integridade estrutural das hemácias é altamente dependente da temperatura. Enquanto eritrócitos normais começam a se fragmentar a 49°C, células provenientes de indivíduos com anemias hemolíticas hereditárias podem sofrer danos a temperaturas tão baixas quanto 46°C. Esse fator é clinicamente relevante no uso de aquecedores de sangue para transfusões ou em casos de hipertermia grave e queimaduras extensas, onde pode ocorrer hemólise sistêmica. O esfregaço sanguíneo nessas condições pode revelar a piropoiquilocitose, caracterizada por bolhas eritrocitárias típicas de lesão térmica.

### **7. DESEQUILÍBRIOS DA MASSA ERITROCITÁRIA: ERITROCITOSE E POLICITEMIA**

A manutenção da massa eritrocitária dentro de limites fisiológicos é um determinante crítico para a eficiência do transporte de oxigênio, processo que depende da integração entre a ventilação pulmonar, o débito cardíaco e a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Quando ocorrem reduções na concentração sistêmica de oxigênio, o organismo inicia ajustes que envolvem não apenas o volume plasmático, mas também a proliferação celular e a vascularização capilar. A eritrocitose, caracterizada pelo aumento do hematócrito e do número total de hemácias, pode manifestar-se como um distúrbio primário da medula óssea, a exemplo da policitemia vera, ou de forma secundária a estados de hipóxia tecidual sustentada.

As formas secundárias são mediadas pela produção elevada de eritropoetina, um hormônio glicoproteico sintetizado majoritariamente nos rins em resposta à baixa oxigenação. O aumento descontrolado do hematócrito eleva a viscosidade sanguínea, o que paradoxalmente pode comprometer a oxigenação dos tecidos devido à lentidão do fluxo microvascular. No diagnóstico diferencial, é imperativo distinguir a eritrocitose real da eritrocitose espúria, também conhecida como fenômeno de Gaisbock. Esta última decorre de uma redução do volume plasmático, resultando em um aumento relativo do hematócrito, sendo observada frequentemente em indivíduos tabagistas, hipertensos e com perfil comportamental de alto estresse.

A policitemia vera diferencia-se das causas secundárias pela presença de esplenomegalia e pela elevação associada de leucócitos ou plaquetas, além de níveis séricos de eritropoetina que se apresentam normais ou baixos. Em contrapartida, pacientes com cardiopatias congênitas que apresentam desvios da direita para a esquerda (*shunts*) desenvolvem hipoxemia grave e crônica, a qual não é passível de correção sem intervenção cirúrgica ou transplante. Nesses casos, a

flebotomia terapêutica pode ser utilizada para melhorar a sintomatologia e a coagulopatia, embora deva ser monitorada cuidadosamente para evitar a deficiência severa de ferro e a hiperestimulação da eritropoetina. As diferenças entre eritrocitose primária e secundária se encontram na Tabela 4.

**Tabela 4** – Diferenciação clínica entre eritrocitose primária e secundária

| <b>Parâmetro Clínico/Laboratorial</b>   | <b>Policitemia Vera (Primária)</b> | <b>Eritrocitose Secundária (Compensatória)</b>  |
|---|------------------------------------|---|
| <b>Nível de Eritropoetina Sérica</b>    | Geralmente baixo ou suprimido.     | Elevado em resposta à hipóxia.                  |
| <b>Esplenomegalia</b>                   | Frequentemente presente.           | Ausente.  |
| <b>Contagem de Leucócitos/Plaquetas</b> | Frequentemente elevadas.           | Geralmente dentro da normalidade.               |
| <b>Saturação de Oxigênio</b>            | Normal.                            | Frequentemente reduzida.                        |
| <b>Causa Base</b>                       | Mutação clonal em células-tronco.  | Doença pulmonar, tabagismo ou shunts cardíacos. |

## 8. TROMBOCITOSE E AS ALTERAÇÕES NA REATIVIDADE PLAQUETÁRIA

A elevação do número de plaquetas circulantes, ou trombocitose, pode ter origem em um processo mieloproliferativo primário ou ser uma resposta secundária a inflamações, câncer ou deficiência de ferro. A trombocitemia primária caracteriza-se pela proliferação desregulada de megacariócitos na medula óssea, elevando a contagem de plaquetas para níveis frequentemente superiores a  $600.000/\text{mm}^3$ . Este distúrbio afeta predominantemente indivíduos entre a quinta e sexta décadas de vida, embora apresente um pico secundário em mulheres jovens.

Embora a sobrevivência das plaquetas seja quase normal, sua produção eficaz pode aumentar em até dez vezes. O risco clínico torna-se mais evidente com contagens acima de  $700.000/\text{mm}^3$ , manifestando-se tanto por eventos trombóticos quanto por episódios hemorrágicos, uma vez que as plaquetas produzidas são qualitativamente anormais. A diferenciação entre a forma primária e a secundária pode ser auxiliada pela dosagem de trombopoetina, que se apresenta mais elevada

nos processos clonais. Enquanto a trombocitose secundária, mediada por citocinas como a interleucina-6, raramente causa complicações graves, a forma primária está associada a infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e isquemia de extremidades, mesmo em vasos sem aterosclerose prévia.

O manejo terapêutico visa a redução da contagem plaquetária para mitigar sintomas vaso-oclusivos. A hidroxiureia é frequentemente utilizada pela rapidez de ação, enquanto a anagrelida, que inibe especificamente a maturação dos megacariócitos, é reservada para casos resistentes. O uso de aspirina é eficaz na redução de ataques isquêmicos transitórios, mas deve ser cauteloso devido à predisposição hemorrágica inerente à disfunção plaquetária desses pacientes. A comparação entre trombocitemia primária e reativa estão resumida nas Tabela 5.

**Tabela 5** – Comparativo entre trombocitemia primária e trombocitose reativa

| <b>Característica</b>         | <b>Trombocitemia Primária</b>            | <b>Trombocitose Reativa (Secundária)</b>   |
|-------------------------------|--|--|
| <b>Mecanismo Estimulador</b>  | Mutação intrínseca celular.              | Citocinas inflamatórias (ex: IL-6).        |
| <b>Risco de Trombose</b>      | Significativo e perigoso.                | Raramente observado.                       |
| <b>Risco de Hemorragia</b>    | Presente devido à disfunção qualitativa. | Geralmente ausente.                        |
| <b>Resposta ao Tratamento</b> | Requer agentes quimioterápicos.          | Resolve-se com o tratamento da causa base. |

### 8.1 Hiperreatividade plaquetária e marcadores genéticos

Além da contagem numérica, a funcionalidade plaquetária desempenha um papel central na origem de eventos arteriais agudos. Atualmente, a investigação concentra-se em polimorfismos genéticos de receptores de superfície, como as glicoproteínas Ib/IX e IIb/IIIa, que são essenciais para a adesão e agregação celular. Um polimorfismo específico da glicoproteína IIb/IIIa, denominado PLA2, tem sido associado em diversos estudos a um risco aumentado de infarto do miocárdio e angina instável em idades precoces. Embora os resultados científicos ainda apresentem variações, a identificação desses marcadores genéticos representa uma fronteira ativa na cardiologia e hematologia para prever a hiperreatividade plaquetária e personalizar as terapias antitrombóticas.

## 9. Toxicidade farmacológica e agressões hematológicas iatrogênicas

A administração de agentes terapêuticos em pacientes com doenças cardiovasculares, embora necessária, introduz riscos de reações adversas hematológicas graves que podem comprometer o equilíbrio hemostático. A trombocitopenia induzida por medicamentos representa uma dessas complicações críticas, exigindo do clínico um alto índice de suspeição para evitar desfechos catastróficos.

### 9.1 Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)

A heparina, amplamente utilizada na profilaxia e no tratamento de eventos tromboembólicos, pode desencadear uma resposta imune paradoxal de extrema gravidade. A trombocitopenia induzida por heparina manifesta-se em aproximadamente 1,1% dos indivíduos expostos à heparina de origem suína e em cerca de 2,9% daqueles que recebem a variante bovina. Existem duas apresentações distintas deste quadro: uma forma precoce e leve, caracterizada por contagens plaquetárias superiores a  $100 \times 10^9/L$  nos primeiros dias de exposição, e uma forma tardia, mediada imunologicamente.

Esta segunda modalidade costuma manifestar-se entre o quinto e o oitavo dia após o início do tratamento, ou de forma imediata em casos de reexposição, resultando em uma queda acentuada no número de plaquetas devido à sua agregação intravascular maciça. Diferente de outras causas de plaquetopenia, a TIH associa-se a um risco elevado de trombose arterial e periférica, podendo culminar em infarto do miocárdio ou na necessidade de amputação de membros. O mecanismo fisiopatológico envolve a formação de anticorpos específicos dirigidos contra o complexo formado pelo fator 4 plaquetário (PF4) e a heparina.

A confirmação diagnóstica baseia-se em testes de agregação plaquetária induzida por heparina, que apresentam alta especificidade, embora existam ensaios imunoenzimáticos mais sensíveis. Uma vez estabelecida a suspeita clínica, a conduta imediata consiste na descontinuação absoluta de todas as formas de heparina, incluindo soluções de lavagem de cateteres, visto que doses ínfimas podem perpetuar a agregação patológica. Como alternativas terapêuticas, utilizam-se inibidores diretos da trombina, como a hirudina recombinante ou o argatroban, especialmente em pacientes com síndromes coronarianas agudas ou válvulas protéticas. A transfusão de plaquetas é estritamente contraindicada, exceto em cenários de hemorragia ativa, pois pode exacerbar os fenômenos trombóticos.

### 9.2 Reações à quinidina e outros fármacos

A quinidina, embora menos frequente na prática atual, ilustra a gravidade das trombocitopenias imunes induzidas por drogas. Nestes casos, a contagem de plaquetas pode atingir níveis críticos de  $2 \times 2 \times 10^9/L$ , persistindo por até duas semanas mesmo após a suspensão do agente. O alvo dos anticorpos é frequentemente a glicoproteína V da superfície plaquetária, sendo a reação

desencadeada pela molécula original ou seus metabólitos. Além da trombocitopenia, uma vasta gama de medicamentos cardiovasculares possui o potencial de induzir anemias aplásticas, hemolíticas e megaloblásticas, bem como distúrbios na linhagem branca, reforçando a necessidade de monitoramento hematológico contínuo. A Tabela 6 reforça as diferenças entre trombocitopenia induzida por heparina tipo I e II.

**Tabela 6 – Diferenciação entre TIH tipo I e tipo II**

| <b>Característica</b>    | <b>TIH Tipo I (Não Imunológica)</b>           | <b>TIH Tipo II (Imunológica)</b>                             |
|--------------------------|---|--|
| <b>Início</b>            | Primeiros 2 a 4 dias de uso.                  | 5 a 14 dias (ou < 24h se reexposição).                       |
| <b>Queda Plaquetária</b> | Geralmente leve (> 100.000/mm <sup>3</sup> ). | Moderada a grave (queda > 50% do basal).                     |
| <b>Mecanismo</b>         | Efeito proagregante direto da heparina.       | Anticorpos anti-PF4/Heparina.                                |
| <b>Risco Clínico</b>     | Baixo risco de complicações.                  | Alto risco de trombose arterial e venosa.                    |
| <b>Conduta</b>           | Observação clínica.                           | Suspensão total da heparina e uso de inibidores da trombina. |

## 10. DESAFIOS HEMOSTÁTICOS NA CIRURGIA CARDIOVASCULAR E CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA

A utilização da circulação extracorpórea (CEC) representa uma agressão controlada, porém significativa, ao sistema de coagulação. O contato do sangue com as superfícies artificiais do oxigenador de membrana e dos tubos do circuito promove uma estimulação subliminar das plaquetas, resultando em um defeito funcional que persiste por cerca de 24 horas após o procedimento. Mesmo em pacientes com contagem plaquetária normal, a exsudação difusa de sangue pode indicar a necessidade de transfusão de plaquetas para restaurar a competência hemostática.

Além da disfunção plaquetária, a CEC induz um estado de hiperatividade do sistema fibrinolítico. Este fenômeno é evidenciado pela elevação dos níveis de monômeros de fibrina e dímero D, correlacionando-se diretamente com a perda

sanguínea pós-operatória. O uso de inibidores fibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, tem demonstrado eficácia na redução desta hemorragia. A ativação do sistema complemento, mediada pelo fator XII e pela calicreína ao entrarem em contato com o oxigenador, é a via central que desencadeia a disfunção de plaquetas e leucócitos.

Outros fatores intraoperatórios exacerbantes incluem a hipotermia profunda (abaixo de 22°C), que inibe as enzimas da cascata de coagulação e induz leucopenia transitória, exigindo o reaquecimento adequado do paciente para a normalização hemostática. Existe também o risco da "síndrome de rebote da heparina", decorrente da neutralização insuficiente pela protamina ou da liberação tardia de heparina dos tecidos, sendo a dose recomendada de 1 mg de protamina para cada 100 U de heparina administrada. Os mecanismos da coagulopatia na CEC constam na Tabela 7.

**Tabela 7 – Mecanismos de coagulopatia na circulação extracorpórea**

| <b>Fator Contribuinte</b>      | <b>Mecanismo de Ação Fisiopatológico</b>        | <b>Consequência Clínica</b>                             |
|--------------------------------|---|---|
| <b>Superfícies Artificiais</b> | Ativação do fator XII e do sistema complemento. | Disfunção plaquetária e inflamação sistêmica.           |
| <b>Fibrinólise</b>             | Aumento de t-PA e consumo de plasminogênio.     | Aumento do sangramento microvascular e exsudação.       |
| <b>Hipotermia</b>              | Inibição enzimática e sequestro celular.        | Retardo na formação do coágulo e trombocitopenia.       |
| <b>Heparina/Protamina</b>      | Neutralização incompleta ou efeito rebote.      | Prolongamento do tempo de coagulação no pós-operatório. |

## 11. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDADE E RISCO DE TROMBOSE

A resposta hemostática normal é iniciada quando o fator VIIa entra em contato com o fator tecidual, habitualmente oculto sob o endotélio. Em situações patológicas, a expressão do fator tecidual em monócitos e células do músculo liso gera uma produção exacerbada de trombina, que por sua vez ativa plaquetas e converte o fibrinogênio em fibrina. O equilíbrio desse sistema depende de anticoagulantes

naturais, cujas deficiências genéticas ou adquiridas predisõem a eventos trombóticos venosos graves.

Entre os principais reguladores está a antitrombina III (ATIII), uma proteína que, ao se ligar à heparina, torna-se um inibidor potente da trombina e dos fatores Xa e VIIa. Indivíduos com deficiências heterozigóticas ou aqueles que perdem ATIII por via urinária na síndrome nefrótica apresentam um risco elevado de trombose recorrente, iniciando-se geralmente entre a segunda e a quarta décadas de vida. O tratamento agudo com heparina permanece eficaz, mas a anticoagulação crônica com varfarina é frequentemente necessária por toda a vida. Outros componentes essenciais são a Proteína C e a Proteína S, que inativam os fatores Va e VIIIa. Deficiências dessas proteínas manifestam-se clinicamente de forma similar à falta de ATIII, sendo que casos homozigotos em neonatos resultam em quadros catastróficos de púrpura fulminante.

## **12. TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS E O MECANISMO DE RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C ATIVADA**

Entre as causas genéticas de hipercoagulabilidade, a resistência à proteína C ativada (PCA) destaca-se pela sua alta prevalência, especialmente em populações de ascendência caucasiana. Este fenômeno clínico foi inicialmente identificado em pacientes com histórico familiar de trombose venosa recorrente, cujo plasma não apresentava a resposta anticoagulante esperada após a adição de proteína C ativada *in vitro*. Investigações subsequentes revelaram que tal resistência advém de uma mutação específica no fator de coagulação V, conhecida como Fator V Leiden.

A alteração molecular consiste na substituição do aminoácido arginina por glutamina na posição 506 da molécula do fator V. Esta modificação estrutural impede que a proteína C ativada realize a clivagem proteolítica necessária para inativar o fator Va, mantendo sua função pró-coagulante de forma persistente. Indivíduos heterozigotos para esta mutação apresentam um risco relativo sete vezes maior de desenvolver trombose venosa ao longo da vida, enquanto o risco em homozigotos pode ser superior a oitenta vezes. O diagnóstico laboratorial preciso é realizado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para identificar a perda do sítio de restrição MnlI no DNA genômico. Outra mutação, embora extremamente rara, ocorre na posição 306 (Fator V Cambridge), resultando em um fenótipo clínico semelhante de resistência à PCA.

### **12.1 Mutação da protrombina e a síndrome do anticorpo antifosfolípide**

Uma variante comum na região não codificante do mRNA da protrombina (G20210A) tem sido correlacionada ao aumento dos níveis plasmáticos desta proteína, elevando o risco de eventos trombóticos tanto venosos quanto arteriais. Esta mutação é frequentemente encontrada em pacientes jovens que sofrem

infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, podendo interagir de forma sinérgica com fatores de risco cardiovasculares convencionais.

Diferente das causas puramente genéticas, a síndrome dos anticorpos antifosfolípidos (SAF) representa um estado de hipercoagulabilidade adquirida complexo. O mecanismo patofisiológico envolve a inibição da ligação da anexina V, um anticoagulante natural, às superfícies fosfolípídicas por anticorpos circulantes. Pacientes acometidos por trombose no contexto da SAF requerem anticoagulação intensiva com varfarina, visando manter a razão normalizada internacional (INR) em torno de 3,0 para prevenir recorrências. O uso de aspirina pode ser benéfico em indivíduos com anticorpos detectáveis, mas que ainda não manifestaram eventos trombóticos clínicos.

### **13. HIPER-HOMOCISTEINEMIA COMO FATOR DE RISCO ARTERIAL INDEPENDENTE**

A concentração elevada de homocisteína plasmática tem sido reconhecida como um fator de risco independente para a doença vascular aterosclerótica. Estudos clínicos demonstram que indivíduos com níveis acima do percentil 95 apresentam um risco significativamente superior de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com aqueles com níveis basais. Os mecanismos citotóxicos da homocisteína incluem o antagonismo do óxido nítrico, a indução do fator tecidual e a ativação do fator XII. Além disso, este aminoácido estimula a síntese de DNA em células musculares lisas vasculares através da indução da ciclina A, promovendo a proliferação neointimal.

A etiologia desta condição pode ser genética, frequentemente associada à mutação C677T no gene do metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR), ou nutricional. Existe uma correlação inversa estabelecida entre os níveis de homocisteína e as concentrações plasmáticas de folato, vitamina B6 e vitamina B12. Embora a relação causal direta ainda seja objeto de debate acadêmico, a suplementação dietética com estas vitaminas é frequentemente recomendada para reduzir os níveis deste metabólito, especialmente em populações de alto risco, como pacientes submetidos a transplante cardíaco.

### **14. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E INSUFICIÊNCIA MIOCÁRDICA POR DEPÓSITO FÉRRICO**

A hemocromatose hereditária é um distúrbio comum do metabolismo do ferro, onde a absorção intestinal excessiva leva ao acúmulo progressivo deste metal em órgãos vitais. O coração é um dos tecidos mais afetados, onde a deposição férica resulta em cardiomiopatia infiltrativa, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias graves, como a síndrome do nó sinusal doente. Outras manifestações clássicas incluem a hiperpigmentação cutânea e a insuficiência pancreática, quadro denominado "diabetes de bronze".

A base genética da doença reside majoritariamente em mutações no gene HFE, localizado no cromossomo 6, próximo aos genes do complexo HLA. O diagnóstico precoce fundamenta-se na análise da saturação de transferrina em jejum e nos níveis de ferritina sérica. O tratamento padrão consiste na realização de flebotomias terapêuticas periódicas para normalizar os estoques de ferro corporal, o que pode prevenir danos orgânicos irreversíveis se iniciado precocemente. Em pacientes que não toleram a flebotomia devido a anemias coexistentes, utiliza-se a terapia de quelação de ferro.

## 15. MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES EM TELANGIECTASIAS E MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é um distúrbio endotelial que resulta em malformações arteriovenosas em múltiplos órgãos. Grandes telangiectasias pulmonares são particularmente relevantes para a cardiologia, pois criam shunts da direita para a esquerda que podem levar à insuficiência cardíaca de alto débito e a eventos embólicos paradoxais. A base genética envolve mutações em receptores do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), como a endogлина.

Por fim, as malignidades hematológicas, como leucemias, linfomas e o mieloma múltiplo, exercem efeitos diretos e indiretos sobre o sistema cardiovascular. O mieloma múltiplo é uma causa rara, porém descrita, de insuficiência cardíaca de alto débito, possivelmente mediada por *shunts* arteriovenosos ou liberação de citocinas pelos plasmócitos malignos. Além disso, estas neoplasias predispõem ao desenvolvimento de derrames pericárdicos e endocardite marântica (não bacteriana), exigindo um diagnóstico diferencial minucioso em pacientes oncológicos com sintomas cardíacos.

## 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, Vallebona 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, Petitt 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.