

01 de Maio de 2009.

Distúrbios da Hemostasia

Hemostasia primária

Visa parar o sangramento e se faz através das plaquetas.

Pode haver doenças hereditárias e adquiridas na hemostasia primária.

Hemostasia secundária

Visa evitar o ressangramento.

Impede que a corrente sanguínea aja sobre o tampão plaquetário deslocando-o e causando ressangramento. Faz-se um cobertor sobre o tampão para evitar que ele seja "lavado" pela corrente sanguínea.

A fibrina é a responsável pela hemostasia secundária. Ou seja, a hemostasia secundária é desencadeada pela cascata (fatores) de coagulação.

Também pode haver doenças hereditárias e doenças adquiridas acometendo a hemostasia secundária.

Distúrbios plaquetários x distúrbios da coagulação

Toda coagulopatia no fim das contas é de consumo.

Sangramento plaquetário x sangramento na "coagulopatia"

Distinguir esses sangramentos na prática pode ser complicado, mas na prova é fácil.

Sangramento plaquetário normalmente ocorre em pele e em mucosas: petéquias, epistaxe, equimose, gengivorragia, entre outros. Trata-se de um sangramento precoce: exemplo, imediatamente após a extração dentária, inicia-se um sangramento que não cessa.

O normal seria: sangramento → vaso faz vasoconstrição → atuação das plaquetas → fim do sangramento. Como há um distúrbio plaquetário, o paciente começa a sangrar e não pára. O distúrbio plaquetário pode ser quantitativo ou qualitativo.

O sangramento da hemostasia secundária (da coagulopatia) normalmente é mais grave: acomete subcutâneo, músculos (hematoma muscular), articulações (hemartrose) e SNC. É um sangramento tardio: por exemplo, extração dentária → plaquetas cessam o sangramento → distúrbio de hemostasia secundária → paciente volta a sangrar.

Hematoma muscular e hemartrose são típicos de distúrbio da coagulação (hemostasia secundária): criança recebe vacina e logo em seguida faz hematoma intra-muscular; criança com hemartrose de repetição (normalmente não associada a trauma) é praticamente patognomônico de hemofilia.

Laboratório da hemostasia

A) Provas da hemostasia primária

Para que as plaquetas funcionem, elas devem estar em número adequado e em boas condições. Assim, solicitamos:

A.1) Plaquetometria (contagem de plaquetas).

A.2) Tempo de sangramento (avalia função de plaquetas).

Não solicitamos mais tempo de retração do coágulo e outros exames ultrapassados...

B) Provas da hemostasia secundária

B.1) TAP (tempo ativado de protrombina)

B.2) PTT (tempo de tromboplastina parcial ativado)

Cada um desses exames mostra qual parte da cascata de coagulação está defeituosa.

Dependendo da situação também podemos solicitar:

B.3) Tempo de trombina

B.4) Dosagem de fibrinogênio

O tempo de trombina está para o fibrinogênio assim como o tempo de sangramento está para as plaquetas. Se o fibrinogênio está funcionando mal → tempo de trombina se alonga. Ou seja, tempo de trombina marca a função do fibrinogênio.

Não se solicita coagulograma pré-operatório em pacientes hígidos: nenhum dos exames acima prediz risco de sangramento.

Hemostasia primária

Possui 3 grandes fases. A fase inicial depende da lesão endotelial. É ela quem inicia o processo de hemostasia. Quem mora embaixo do endotélio é o colágeno → a lesão endotelial expõe colágeno e essa talvez seja a substância mais trombogênica do corpo. O colágeno exposto atrai plaquetas.

- A) **Adesão plaquetária:** plaqueta se agarra no colágeno exposto pela lesão endotelial.
- B) **Ativação plaquetária:** plaquetas mudam de conformação; degranulam substâncias que chamam novas plaquetas para o local.
- C) **Agregação plaquetária:** as substâncias trazem novas plaquetas; as novas se encontram com as velhas e se grudam em cima delas.

Doenças podem acometer as três fases simultaneamente ou cada uma isoladamente. Existem drogas que interferem nas 3 simultaneamente ou em uma das três isoladamente.

Forma-se o tampão plaquetário que impede a passagem de sangue no local. O sangue continua tentando passar pelo local. Assim, temos que colocar um cobertor para impedir que o sangue empurre o tampão plaquetário para longe.

Como a plaqueta se agarra no colágeno?

A plaqueta utiliza ganchos (ganchos) para se agarrar no colágeno.

O primeiro gancho se gruda no colágeno, mas é uma ligação frágil (é como colocar um anzol em um gel). Sabendo que a primeira ligação é fraca, o endotélio lesionado e as plaquetas liberam um ponto de apoio/cimento para ser colocado em cima do colágeno restante. Assim, o outro braço plaquetário não se liga ao colágeno, mas sim ao cimento colocado em cima dele.

Os ganchos são glicoproteínas e o cimento é o fator de Von Willebrand.

Adesão plaquetária: envolve colágeno, fator de Von Willebrand e glicoproteínas VI (que se liga ao colágeno) e Ib (que se liga ao FVW).

Doença de Von Willebrand: não se fabrica o cimento (o próprio FVW); a plaqueta não agarra.

Doenças hereditárias fazem com que as plaquetas nasçam sem ganchos: Tromboastenia de Glanzman, Bernard-Soulier.

Ativação plaquetária

Tromboxane é uma das substâncias liberadas pela plaqueta para chamar novas plaquetas. Pode ser inibido pelo AAS.

ADP também é uma das substâncias liberadas pela plaqueta a fim de chamar novas plaquetas. Pode ser inibido pelo clopidogrel (plavix).

Clopidogrel e AAS são, então, drogas anti-plaquetárias.

A trombina é quem avisa à cascata de coagulação para ser ativada: ela amplifica o sinal das plaquetas e ativa a cascata de coagulação para formar fibrina (avisa que um coágulo está sendo formado).

Normalmente a inibição feita pelo AAS e clopidogrel dura 5 dias. Ou seja, os pacientes que vão ser operados devem ter essas drogas suspensas 5 dias antes.

Agregação plaquetária

As plaquetas que chegam respondendo o tromboxano e o ADP chegam com dois ganchos (para se ligar ao colágeno e Von Willebrand), mas como há um tapete de plaquetas não há local para se ligar. Os dois ganchos não servem mais. Entra em cena um terceiro gancho que liga plaqueta – plaqueta (já que esta não tem como se ligar no endotélio mais). As plaquetas que estão agarradas também sacam o mesmo gancho para se ligar com as plaquetas que chegaram. Ligar um gancho com outro na circulação é muito complicado e por isso existe uma corda para ligar esses ganchos.

O terceiro gancho é glicoproteína IIb/IIIa. A corda é a substância que fica com níveis próximos a zero na CIVD, ou seja, o fibrinogênio.

A plaqueta ativada fica parecendo um ovo estalado.

Existem drogas que inibem a ligação plaqueta-plaqueta: os inibidores de glicoproteína IIb/IIIa.

Fibrinogênio: monômero protéico muito pequeno. O fibrinogênio enfileirado forma uma trave protéica longa.

Uma sequência de fibrinogênio enfileirado é colocada em cima do tampão plaquetário. Trata-se da fibrina.

Distúrbios plaquetários

Sangramentos em pele: petéquias; púrpuras; equimoses.

São manchas vasculares: extravasamento de hemácias para derme.

À digitopressão e à vitropressão as manchas permanecem, ou seja, existem hemácias na derme.

Púrpura: petéquia maior.

Petéquia: é uma púrpura puntiforme.

Equimose: é uma petéquia bem grande (petecão).

Como avaliar a hemostasia primária?

A) **Plaquetometria (N: 150-450 mil/ mm³).**

B) **Tempo de sangramento (N: 3 a 7 min).**

Mostram a quantidade e a qualidade das plaquetas.

Plaquetopenia (trombocitopenia) → buscar a causa.

O paciente com plaquetopenia não consegue lutar a batalha primária de forma adequada. Assim, o tempo de sangramento fica alargado, ou seja, o paciente sangra por mais tempo. Mas, o tempo de sangramento não servia para avaliar a função plaquetária? Sim, ele avalia a função quando a contagem de plaquetas estiver normal.

O TS só mostra disfunção plaquetária na presença de plaquetas em número normal.

Contagem de plaquetas e risco de sangramento

> de 50 mil plaquetas → o paciente pode ser liberado para cirurgia.

< 30 mil plaquetas → risco de sangramento.

< 20 mil plaquetas → sangramento é comum.

< 10 mil plaquetas → sangramento é comum e passar a ser grave.

< 5 mil plaquetas → sangramento é comum, grave e potencialmente fatal (aumenta a incidência de sangramento em SNC).

Transfusão de plaquetas

A) **Transfusão terapêutica - o cara está sangrando**

1 bolsa de plaquetas aumenta em média 5-10 mil a contagem de plaquetas.

Indicação 1: plaquetas < 50 mil. Para manter a contagem acima de 50mil.

Indicação 2: TS maior do que 10-12 min.

Indicação 3: uso de antiplaquetários. Pacientes em uso de clopidogrel ou AAS que chegam ao hospital sangrando: eles tem todas as suas plaquetas inibidas e por isso recebem bolsa de plaquetas.

Indicação 4: pós-op de cirurgia cardíaca com CEC + plaquetas < 100-150 mil plaquetas. O caso é típico: o paciente chega na UTI sangrando e o sangramento pelo dreno não cessa. Ele apresenta plaquetas normais. Nos perguntamos, então, o que aconteceu? O sangue quando passa pela CEC sofre turbilhionamento e as plaquetas se chocam contra a parede do circuito ficando hipofuncionantes (elas perdem os ganchos). Assim, administramos bolsa de plaquetas para que possa haver uma troca destes elementos.

Obs – Púrpuras (PTI E PTT), mesmo na vigência de sangramentos, não recebem plaquetas.

PTI e PTT cursam com plaquetas baixas (trombocitopênicas) e não devem ser tratadas com plaquetas.

A administração de plaquetas na PTI não adianta.

A administração de plaquetas na PTT é iatrogênica.

B) **Transfusão profilática – estamos receosos de o paciente sangrar**

O paciente tem a contagem de plaquetas caindo gradualmente. Assim, ficamos receosos de apresentar um sangramento grave.

Indicação 1: menor do que 10 mil. **Obs (importante para prova):** na vigência de febre, inflamação e infecção, as plaquetas tem dificuldade de agir. Assim, não esperamos chegar a 10 mil para fazer transfusão profilática. Nestas situações, a transfusão é feita quando houver menos de 20 mil plaquetas.

Indicação 2: cirurgia + plaquetas < 50 mil.

Indicação 3: é a exceção à regra da cirurgia. Neurocirurgia + cirurgia oftalmológica + plaquetas < 100 mil ou 150 mil (dependendo do serviço).

As indicações de transfusão caem muito.

Pegadinha: transfusão profilática com menos de 10 mil, exceto nos casos especiais.

Trombocitopenia – Causas

A) Pseudotrombocitopenia

É trombocitopenia artefactual: a máquina errou.

Isto é freqüente.

Assim, em casos de plaquetometria discrepante devemos solicitar contagem manual ao técnico.

B) Destruição periférica de plaquetas (é o mais importante)

A destruição periférica é a causa mais importante de trombocitopenia e de anemia hemolítica (lembra-se que a hemólise acontece frequentemente no baço?)

Pode ocorrer plaquetopenia por diminuição da produção de plaquetas.

Ao contrário da anemia hemolítica, devemos ir na medula: se ocorrer destruição periférica → a medula óssea vai estar normal ou com setor megacariotico aumentado; se ocorrer diminuição da produção → MO mostra diminuição do setor megacariocítico.

São exemplos de destruição periférica de plaquetas: sequestro esplênico; PTI; PTT.

Ver a explicação abaixo.

C) Diluição

O paciente continua a sangrar na cirurgia mesmo após transfusões sanguíneas repetidas. Isto acontece porque o concentrado de hemácias não tem plaquetas.

É a principal causa de sangramento pós-transfusão maciça.

Destruição periférica de plaquetas

A) PTII (púrpura trombocitopênica imune idiopática)

Acomete mais em mulheres.

Criança apresenta trombocitopenia após quadro de infecção viral (com ou sem sangramento) e MAIS NADA.

Ou seja, é a causa mais importante de plaquetopenia isolada (não há anemia, leucocitose, hemartrose, hematoma muscular, hepatoesplenomegalia).

Paciente apresenta só plaquetopenia, seja nos exames, seja na clínica (sangramento primário).

Fisiopatologia

Opsonização plaquetária por IgG (Acs quentes) e lise esplênica.

Opson = temperar.

Os IgG temperam as plaquetas. Estas plaquetas morrem no baço uma vez passam mais lentamente e são atacadas pelos macrófagos (os macrófagos não a reconhecem; o mecanismo verdadeiro é a lentificação do seu fluxo pelo baço).

PTI infantil: auto-limitada; benigna; na maioria das vezes não recebe tratamento.

PTI adulta: na maioria das vezes não é primária.

A.1) PTI infantil

Exemplo típico: meninas de 2-6 anos que começam a ficar pintadinhas (epistaxe; petéquias; gengivorragia) após infecção.

Aguda – auto-limitada.

2-3 semanas.

Tratamento

Observação: só há sangramento / plaquetopenia.

Prednisona: pode ser usada de forma profilática quando as plaquetas estiverem abaixo de 20 mil.

Imunoglobulina: na forma grave. Às vezes o uso isolado de corticóide não adianta: a criança progride a queda de plaquetas e piora o sangramento. Devemos agir com mais rapidez. Antigamente, a piora da queda de plaquetas e do sangramento era indicação de esplenectomia. Mas, hoje existe essa droga que engana o macrófago esplênico. Administramos um troço grande e pesado na circulação: o macrófago fica se divertindo com a Ig no baço. A IG passa devagar pelo baço e as plaquetas ficam ilesas.

Esplenectomia: quando a IG não funcionar. Devemos sempre lembrar de vacinar essas crianças.

Plaquetas? Não adianta: as plaquetas que entrarem em contato com o sangue vão ser opsonizadas também. Pode melhorar um pouquinho, mas não adianta.

Quando fazer esplenectomia? Após 6-12 meses de corticóide + IG sem a criança melhorar.

A.2) PTI adulta

20-40 anos.

Mais comum em mulher.

Doença mais crônica.

Casos mais graves.

Tratamento mais complicado.

Na maioria das vezes não é idiopática.

Tratamento é idêntico ao da forma infantil.

PTI adulta = PTI secundária à

LES; Hashimoto; Crohn.

Miastenia gravis.

HIV.

Gestante / PTI neonatal.

Fármacos: pode haver manifestações hemorrágicas ou trombose. A heparina pode provocar trombocitopenia imune: a heparina pode fazer o organismo produzir IG contra ela; essa IG ataca as plaquetas. Ou seja, os AC contra a heparina atacam as plaquetas também. A púrpura trombocitopênica por heparina manifesta-se com trombose. Humm... um evento que diminui a contagem de plaquetas e ao invés de promover sangramento, gera trombose? Como pode isso? Este anticorpo contra a heparina que agora ataca a plaqueta faz com que a plaqueta se ative. Depois da ativação ocorre agregação. Contudo, não há colágeno (não há vaso lesado), e, desse modo, as plaquetas se juntam. Há formação de trombo de plaquetas, sem colágeno. Exemplo: paciente com TVP na perna → administração de heparina → paciente piora → todo mundo pensa em aumentar a heparina. Mas se ele tiver piorando da trombose por causa da PTI? Por isso, devemos pedir plaquetas imediatamente. Em caso de PTI, devemos retirar a heparina e utilizar outra droga: utilizamos o grande substituto da heparina, a irundina. **Pelo amor de deus:** marevan/cumarínicos não podem ser utilizados porque estas drogas nos primeiros 3 dias são pró-coagulantes; não podemos utilizar HPBP porque ela também provoca PTI.

B) PTT (púrpura trombocitopênica trombótica)

Mais comum em mulheres entre 20-40 anos.

Mortalidade: 80%.

Sobrevida: 80%, se o tratamento for adequado

Fisiopatologia

Até 4 anos atrás não se sabia qual a causa da PTT.

As pessoas com PTT apresentam um AC contra a tesoura (ADAMSTS 13) do cimento colocado sobre o colágeno (FVW). Esta tesoura faz com que o FVW fique do tamanho exato para ficar sobre o colágeno. O AC contra a tesoura (ADAMSTS 13) faz com que o FVW fique grande. Ou seja, AC contra ADAMTS13 reduz seu nível.

Ocorre ativação e consumo plaquetário (as plaquetas elas estão agarradas ao FVW) → microtrombos com isquemia principalmente no SNC (plaquetas + FVW agarrados). O quadro neurológico vai de desorientação até coma.

Quando as outras hemácias passarem por esse trombo, elas se deformam e saem do outro lado todas distorcidas. Trata-se da anemia microangiopática. Temos uma lise de hemácias com esquizócitos.

O anticorpo contra a tesoura do FVW → deixa o FVW enorme → as plaquetas entram em contato mais do que deveriam → se ativam → trombos → fazem anemia hemolítica.

Essa doença é igualzinha, inicialmente, a uma doença que os pediatras vêem com certa frequência: há hemólise, mas os trombos estão no rim. O gatilho é uma infecção que promove uma diarreia acentuada → a criança faz hemólise e trombose renal. Trata-se da Síndrome Hemolítico-Urêmica. Antigamente pensava-se assim: PTT do adulto → acomete SNC e PTT da criança → acomete rim.

Quadro clínico

Trombocitopenia (púrpura).

Anemia hemolítica com esquizócitos.

Febre.

Distúrbios neurológicos (grave).

IRA: na maioria das vezes é leve.

Na criança a IRA é grave, mas o SNC é pouco acometido. É praticamente a mesma a doença, mas na SHU há uma infecção pela E. coli (com liberação da toxina de Shiga).

Síndrome hemolítico-urêmica

Quadro clínico

Trombocitopenia (púrpura e equimoses).

Anemia hemolítica com esquizócitos.

Febre.

Insuficiência renal estabelecida: essa é a diferença para com a PTT do adulto.

Normalmente o quadro começa com uma diarreia.

PTT – Tratamento

O tratamento é quem dá a sobrevida de 80%. Do contrário, o óbito ocorre em 80% das vezes.

A PTT foi causada por um AC contra o ADAMS13. Assim devemos, tirar o AC de lá, ou seja:

Plasmaférese: é o padrão-ouro. São ciclos caríssimos.

Se não houver plasmaférese, enquanto procuramos um centro com este procedimento, devemos diluir o AC com:

Plasma: o plasma tem fator de coagulação, parece loucura então, mas devemos fazer isso sim.

Após 4 horas da plasmaférese a paciente acorda e sai da ventilação mecânica.

Em 12-16 horas, a face da paciente limpa, ou seja, perde as manchas hemorrágicas.

PHS: é a causa mais comum de púrpura na infância que não cai plaqueta (não há trombocitopenia).

Disfunção plaquetária

TS > 10 seg com plaquetas normais

- Doença de Von Willebrand (hereditário): fica pro final... é da hemostasia primária? É da hemostasia secundária? Cada livro coloca em um lugar diferente.
- Distúrbio hereditário
- Distúrbio adquirido.

A) Disfunção plaquetária Hereditária

As plaquetas das crianças nascem sem ganchos (glicoproteínas).

Glanzmann

Sem a glicoproteína IIb/IIA.

Tratamento é transfusão de plaquetas.

Bernard-Soulier

Sem a glicoproteína Ib (liga a plaqueta ao FVW; é o receptor plaquetário do fator de Von Willebrand).

Tratamento é transfusão de plaquetas.

B) Disfunção plaquetária adquirida

A mais comum é aquela no paciente com problema renal. O paciente tem que estar em uremia porque há excesso de ácido guanidinosuccínico. A plaqueta entrou em contato com o ácido e ficou doida → não consegue aderir ao colágeno. Ou seja, há queda da adesão plaquetária.

O tratamento o ideal é acabar com o ácido → fazer diálise. Seria a melhor coisa a fazer, mas os estudos mostram que basta corrigir a anemia clássica dos nefropatas crônicos que a função plaquetária melhora.

Tratamento

Correção da anemia.

Paciente sangrando ou TS muito alargado: para facilitar a adesão não temos como aumentar a quantidade de colágeno. Então, podemos aumentar a quantidade FVW. Existe uma droga que aumenta a produção de FVW. Com mais FVW, as plaquetas conseguem se aderir. É o **DDAVP** (vasopressina – utilizada no tratamento de Diabetes insipidus).

Diálise: seria o ideal.

Plaquetas???? O paciente não deve receber plaquetas porque elas vão sofrer com o ácido também.

C) Doença de Von Willebrand

É a doença hereditária da hemostasia primária mais comum: acomete mais de 1% da população.

Possui um pé na hemostasia primária e outra na hemostasia secundária.

Principal clínica: mulheres que ficam roxas à toa (isto também pode ocorrer por vários outros motivos: fragilidade capilar pelo uso de ACO; por escorbuto, entre outros).

Na maioria das vezes ocorrem os estágios I e II (tipos I e II): paciente fica roxa facilmente; após uso de AAS e pequenos traumatismo ficam roxas.

Tipo III (1% dos casos): deficiência praticamente total de FVW.

Deficiência parcial – tipo 1: forma branda; tudo normal.

Deficiência parcial – tipo 2: níveis plasmáticos normais, a qualidade é ruim. O cimento é ruim: TS anormal.

Deficiência quase total – tipo 3: níveis plasmáticos de FVW próximo do zero.

Defeito da hemostasia secundária??? Por quê??? O paciente se comporta como um hemofílico A (deficiência de fator VIII). O fator VIII é um frouxo: ele não pode circular sozinho no sangue que rapidamente é degradado (se encostar numa hemácia, por exemplo, é destruído). Existe um algo que protege e abraça o fator VIII liberando ele quando necessário: o fator de VW. Níveis praticamente nulos de VW fazem com que o fator VIII perca sua segurança e seja destruído. Assim, na doença de VW, temos um quadro compatível com defeito da hemostasia secundária também.

A plaqueta não agarra direito → não tem cimento → TS alarga.

Existe falta de fator VIII → laboratório compatível de hemofilia A. Quem mede a carência de fator VIII é o PTT (via intrínseca).

Deficiência quase total – tipo 3 – raríssima – TS e PTTa alargado.

Hemostasia secundária

Promovida pela fibrina.

Distúrbios da coagulação

Falta de um dos fatores da coagulação que pertence à cascata.

Hematoma muscular: pode ser pós-vacina, por exemplo.

Hemartrose: praticamente patognomônico de hemofilia.

A ativação da cascata de coagulação permite que se coloque uma rede de fibrina sobre o trombo plaquetário.

Cascata de coagulação

A cascata de coagulação deve ser dividida em 3 pedaços/vias.

Os dois pedaços de cima (via intrínseca = mais entendida no vitro; e extrínseca = muito mais importante clinicamente) ativam a via que interessa (via comum). O grande ativador da via comum é a via extrínseca, embora possa ser ativada pelas duas vias.

As duas vias existem para ativar a via comum.

A via comum existe para uma única coisa: fazer a rede de fibrina a partir do fibrinogênio (pegar o monômero protéico pequeno → enfileirar → formar trave protéica longa).

Cada lado das ativações tem um laboratório. Assim, alterações do laboratório que mede a via intrínseca indicam problemas nos fatores de coagulação que estão nessa via.

TAP mede um lado da ativação. Se ele está alargado é problema em determinados fatores.

PTTA mede o outro lado da ativação. Se ele está alargado é problema em outros determinados fatores.

Via comum

Vias extrínseca e intrínseca convergem para ativar o fator X em Xa. O Xa junto com seus comparsas (fator Va e cálcio começam a fazer a rede de fibrina). O cálcio é muito importante e sem cálcio não há coagulação: por que o sangue na bolsa de sangue não coagula? Porque há citrato que quebra o cálcio.

Os três acima (Xa; Va e Cálcio) ativam a protrombina em trombina. Esta é o organizador da fila: coloca o fibrinogênio um atrás do outro → formando a fibrina. Obviamente que colocar a rede de fibrina em cima do tampão plaquetário não basta. Precisamos de um prego para segurar a rede de fibrina e o tampão plaquetário no endotélio (do contrário a corrente sanguínea leva o cobertor embora). O prego é o fator estabilizador da fibrina (também ativado pela trombina); é o fator XIII. A trombina ativa fator XIII em XIIIa. Não há como medir o fator XIII no vidro (se o fator XIII gruda a rede de fibrina no endotélio, no vidro não há endotélio). Quando o paciente está sangrando e o coagulograma está normal (exames do vidro): devemos suspeitar da deficiência de fator XIII (ele só funciona no vivo; não há endotélio no vidro).

Transfusão: na bolsa de sangue há citrato para quebrar o cálcio e impedir a coagulação. Entretanto, a presença de citrato pode trazer alguns problemas: muito citrato na bolsa de sangue → complicação em hemotransfusão maciça → dar muito sangue = dar muito citrato → o distúrbio eletrolítico mais importante é a **hipocalcemia**. Citrato serve para alcalinizar a urina (é uma base): a alteração gasométrica de quem recebeu muito sangue é **alcalose metabólica (hipocalcemia + alcalose metabólica)**. Também pode haver diluição das plaquetas (a **plaquetopenia** já mencionada). O concentrado de hemácias/sangue total fica na geladeira → fazer muito sangue frio num paciente normalmente já chocado → pode haver **hipotermia**.

As complicações acima são da hemotransfusão maciça.

A complicação mais comum de quem recebe uma única bolsa de sangue é a reação imune + febre.

Via intrínseca – PTT

Não parece ser a vida mais importante no corpo humano.

Aferida pelo PTT (mnemônico: pití).

O fator XII é ativado pelo cininogênio de alto peso molecular (carga negativa). O fator XIIa fica doido para ativar o XI, mas a quantidade de XIIa não é muito grande. Assim, ele entra num ciclo de feedback positivo e converte pré-caliceína em caliceína que ativa mais fator XII. Desse modo, forma-se mais fator XII em fator XIIa, que aí sim pode ativar o fator XI. O XIa não ativa fator X (lembra que ele é da via comum?) e sim o fator IX. O fator IX é ativado junto com o XI. O fator IX junto com o seu comparsa (VIIIa) ativa o X (via comum).

A via intrínseca contém os fatores da hemofilia.

Quem não tem fator VIII tem hemofilia A.

Quem não tem fator IX tem hemofilia B.

Quem não tem fator XI tem hemofilia C.

Os demais fatores parecem ser fatores de contato: só tem importância no vitro. O fator XII deficiente não causa doença alguma, por exemplo.

Os fatores da hemofilia são os importantes desta via: VIII, IX e XI.

Existe uma droga que altera esses fatores da hemofilia: a heparina. Assim, solicitamos o PTT para avaliar o uso da heparina. Quanto mais alargado o PTT maior é ação da heparina.

Via extrínseca – TAP / INR

TAP pode ser corrigido por INR (mnemônico: = TAPorfora).

É a via mais importante.

Como testar isto?

Dois frascos com sangue recebem citrato e perdem cálcio → centrifugação retira o plasma, onde estão os fatores de coagulação (distúrbio de coagulação é igual a dar plasma, lembra?).

Existem dois vidros com sangue: damos dois gatilhos da via extrínseca e intrínseca. No vidro que vamos testar a via intrínseca damos carga negativa (caolim – vidro moído) e no vidro que vamos testar a via extrínseca jogamos colágeno (fator tecidual). Aí contamos quanto tempo demora para aparecer um gelzinho em ambos os vidros. Se apareceu em tempo correto os fatores estão funcionando bem. Se demorou os fatores daquela via não estão funcionando direito.

A via extrínseca é a via rápida, possui apenas um fator de coagulação (VII; mais importante da clínica).

Via extrínseca: fator tecidual ativa fator VII na presença do cálcio em VIIa. O VIIa ativa o fator X que é da vida comum.

TAP alargado ou INR alargado significa problema no fator VII.

A deficiência de fator VII hereditária é tão rara que nem nome tem.

O exame realizado acima ilustra a diferença em segundos entre TAP e PTT. O TAP (conta somente com o fator VII) tem tempo em segundos menores do que o PTT.

TAP normal = 12 segundos.

PTT = 35 segundos.

A via extrínseca é a mais importante e por isso apresenta apenas um fator. Tem que ser mais rápida.

O TAP pode ser corrigido pelo INR. Pelo amor de deus, não pedir TAP + INR, pois o TAP sempre vem acompanhado do INR.

O INR é a correção do TAP.

A trombina ativa também a plaqueta para que quando o fibrinogênio chegue no local, ele consiga se grudar.

Coagulopatia – Transfundir o quê? Quando?

O elemento que tem todos os fatores de coagulação é o plasma.

Quando não sabemos qual fator fazer, uma emergência, por exemplo, devemos dar plasma.

PLASMA NÃO SERVE COMO EXPANSOR DE VOLUME. – PACIENTE CHOCADO NÃO DEVE RECEBER PLASMA.

EXPANSOR DE VOLUME é solução cristalóide.

PLASMA SERVE PARA REPOR FATOR DE COAGULAÇÃO (ou para diluir anticorpos, como já mencionado).

CIVD apresenta níveis quase zero de fibrinogênio. Podemos utilizar o plasma, mas a melhor maneira é pegar o plasma (tijolo) → descongelar → pegar a agulha inicial, o crioprecipitado, e administrar. O crioprecipitado tem a mesma quantidade de fibrinogênio que o plasma, mas com volume menor. No paciente com ICC e CIVD preferemos dar crioprecipitado em vez do plasma (o plasma expande sim um pouco do volume, mas não é utilizado para isso).

Você pode dar os fatores de coagulação isoladamente (princípio de tratamento da hemofilia).

Transfusão terapêutica - o paciente está sangrando

O negócio está enrolando: um lado ou outro da cascata está quebrado. Em condições de CIVD, damos o crio.

➤ PTTa > 55 segundos.

➤ INR > 1,5.

Quando tentamos corrigir TAP ou PPTa com plasma e não há correção, temos que pensar em algum inibidor do fator de coagulação.

Em puérperas pensar no inibidor do fator VII.

Provas da hemostasia secundária – Como avaliar

PTTa alargado.

TAP (INR) normal.

Problema na via intrínseca: nos fatores da hemofilia (VIII, IX e XI). A hemofilia C é tão rara que nem consideramos.

Obs:**Hemofilia**

Doença ligada ao X.

Pode haver mulher hemofílica, mas é muito raro.

Hemofilia A

Mais comum de todas.

Acomete 1 em cada 10 mil nascimentos.

Níveis de fator VIII < 1%.

PTT alargado.

Tratamento com fator VIII: praticamente sintético. Antigamente se dava plasma direto. E ainda hoje a principal causa de óbito no paciente hemofílico é a AIDS (paciente que tomou plasma sem ter sido pesquisado para o HIV).

Hemofilia B

Bem mais rara: 1 para cada 100 mil nascimentos.

Níveis diminuídos de fator IX.

O PTT também alarga.

Tratamento com fator IX: também existe o recombinante.

O paciente faz hemartrose → regenera → hemartrose → regenera → seqüelas, principalmente no joelho.

TAP alargado (INR)**PTTa normal**

Deve ser deficiência de fator VII (muito raro).

Como é muito rara, pensamos que é adquirida e não hereditária. Pensamos em alguma droga ou condições que impeçam a síntese do fator VII (paciente com hepatopatia tem TAP alargado).

PTTa e TAP (INR) alargados

Não se diz que o problema é nas duas vias.

O problema é na **via comum** (mnemônico: **VIIXI Maria**): fatores V, II, X e I.

Existe uma doença com níveis baixíssimos de fator um: a CIVD.

Doenças raras: Hipofibrinogenemia e desfibrinogenemia acomete a via comum.

CIVD, hipofibrinogenemia e desfibrinogenemia: apresentam TAP e PTTa alargados; fibrinogênio baixo; tempo de trombina alargado (existe algo que está para o fibrinogênio como o TS está para a plaqueta, lembra? O tempo de trombina vai estar alargado).

PTTa e TAP (INR) normal

O problema não está na cascata de coagulação e sim nas plaquetas?

E se as plaquetas estiverem normais e houver hematoma muscular pós-vacina e hemartrose (indicativos de distúrbios da coagulação?).

Qual o problema? O cara sangra e todos os exames estão normais?

Quem não aparece em todos os exames? O prego, ou seja, o fator XIII.

O diagnóstico é feito através do teste da solubilidade da uréia 5M positivo (difícil de ser feito).

Resumo

Via	Exame	Fatores
Intrínseca	PTT	Da hemofilia (VIII, IX); também o XI
Extrínseca	TAP	VII
Comum	TAP e PTT	V, II, X, I.

CIVD

A principal causa é a sepse (+++).

Fisiopatologia

O organismo começa a liberar fator tecidual (igual ao colágeno) na circulação.

A plaqueta procura colágeno no vaso, mas encontra o fator tecidual (colágeno) na circulação → quando vê que não é colágeno → ela se suicida, ou seja, existe consumo de plaquetas.

O fator tecidual é o gatilho da via extrínseca.

Ativação e consumo plaquetário.

Ativação da via extrínseca (lado mais eficiente) → produção de fibrina → mas não há plaquetas (se suicidaram) → formam-se trombos de fibrina (por isso o fibrinogênio está próximo de zero).

Consumo de fatores de coagulação.

Microtrombos de fibrina com isquemia.

Lise de hemácias com esquizócitos.

Entra em cena o sistema fibrinolítico → ocorre lise da fibrina → aparecem no sangue os produtos da degradação da fibrina (PDF) → o principal PDF é o **D-dímero**.

Laboratório da CIVD: TAP, PTT e tempo de trombina alargados; presença de D-dímero (exemplo: na embolia pulmonar há um coágulo no pulmão → sistema fibrinolítico tenta quebrar o coágulo e libera o D-dímero).

Coagulopatias adquiridas

Cumarínicos

Ao contrário do que se pensa, os cumarínicos não interferem diretamente com os fatores da coagulação. Eles inibem a **vitamina K**.

Eles impedem que a vitamina K se transforme no combustível dos fatores de coagulação vitamina K dependentes.

Fatores vitamina K dependentes

Mnemônico 1: 2+7=9; quem tirou 9, tirou 10. Assim: II, VII, IX, X.

Mnemônico 2: doce no depósito. Assim: II, VII, IX, X. Você pode se questionar o fato de 7 utilizar CE da palavra doce como mnemônico, mas a intenção é esta. CETE: porque antes de inibir os fatores da coagulação, os cumarínicos inibem a proteína C. E proteína C é um anti-coagulante. Assim, sua inibição gera uma tendência a coagular. Depois da inibição da PTN C, ocorre inibição do fator de segunda menor meia vida, ou seja, o fator VII (que é o mais importante de todos). Daí em diante se considera o paciente anticoagulado.

Depleção inicial → PTN C → efeito pró-coagulante → pode ser gravíssimo com necrose hemorrágica cutânea (hemorragias; bolhas e dor). Este fenômeno só acontece em quem já tem depleção da PTN C (e não há maneira de identificar tais pacientes). Nesta doença suspende-se o warfarin e administra-se heparina.

Depleção posterior: fator VII. Agora sim o paciente está anticoagulado. Pelo VII estar na via extrínseca; quem altera é o **TAP (INR)**.

Pré-operatório e os cumarínicos

A) Cirurgia eletiva: o paciente vai operar daqui 10-15 dias, por exemplo; retira-se a droga 5 dias antes.

Se o paciente tem FA, por exemplo, e você retirar a droga, você pode deixá-lo em risco de ter um cardioembolismo. Nestas situações, utilizamos a heparina. Se o INR estiver menor do que 1,5, a cirurgia está liberada.

B) Urgência: paciente tomava warfarin → bateu de carro → o fast mostrou líquido na cavidade → a conduta é a laparotomia de emergência. Devemos dar quem não estava sendo produzido (fatores) → devemos dar plasma. O plasma deve ser dado no momento em que o paciente entra na sala de cirurgia.

Intoxicação por cumarínicos

Sem sangramento e INR > 3 e < 5: suspensão da droga. Volta depois de 3-5 dias com dose menor.

INR > 5 e/ou sangramento leve: suspende a droga; como o sangramento é leve, podemos esperar que o paciente forme fatores de coagulação novamente. Suspensão + vitamina K VO.

Sangramento grave: suspensão + vitamina K parenteral + plasma.

Sangramento grave = plasma sempre.

Veneno de rato - supercumarínico

O veneno de rato (supercumarínico) é utilizado em tentativas de suicídio.

A meia vida do supercumarínico é superior a 2 meses: se o cara tentou se suicidar, ele ganha vitamina K por pelo menos 2 meses.

Heparinas**A) Heparina não fracionada**

É a clássica; a mais usada na prática.

Pega outros fatores (da via intrínseca): IXa; XIa; XIIa.

Provoca alargamento do PTTa.

B) Heparina de baixo peso molecular (HBPM) - Enoxeparina

É mais cara.

É melhor; mais previsível. Não há dúvidas, mas seu custo limita o uso.

Compartilha problemas com a heparina não fracionada: indução da trombocitopenia auto-imune (se o cara tiver que fazer trombocitopenia, faz com qualquer heparina).

Faz inibição seletiva: só o fator Xa é inibido. Assim, não alarga o PTTa porque a inativação é só o suficiente para produzir a anticoagulação. A inibição não escangalha a cascata de coagulação.

Não alarga o PTTa e por isso paciente usando dose plena de HBPM não tem PTTa solicitado. O ideal seria pedir função do fator X, mas não é todo local que tem.

O nome da droga é **Enoxeparina** (inibe só o fator X ativado).

Sangramento com heparina – HBPM ou não fracionada

Heparina venosa tem meia vida curtíssima:

Sangramento leve: basta suspender a droga para que se consiga reverter o sangramento.

Sangramento grave: a droga deve ser antagonizada. Suspensão da droga + inibidor da heparina (sulfato de protamina).