

19 de Agosto de 2008.
Professor Fernando Pretti.

Hemostasia

Definição

É a interrupção da hemorragia no local da lesão vascular.

Deve-se inibir a trombose fora do local da lesão vascular.

Hemostasia é o equilíbrio entre substâncias pro e anti-coagulantes.

Fases

Fase vascular.

Fase plaquetária.

Coagulação sanguínea.

Inibidores da coagulação.

Fibrinólise.

Uma fase depende da outra e ocorrem de forma concomitante.

Hemostasia – uma visão global

Quando ocorre uma pequena lesão vascular (por exemplo exodontia – na extração do dente a hemostasia é espontânea uma vez que não se faz sutura) a hemostasia em pequenos vasos funciona muito bem. Mas em vasos de grande calibre a hemostasia espontânea é difícil.

A primeira fase da hemostasia é a vasoconstrição reflexa. Isto não é mediado pelo sistema nervoso e sim pela endotelina (pequenos vasos não tem inervação comprovada). Em contrapartida um vaso aferente que não foi lesionado se dilata para receber mais sangue.

Outra fase é o hematoma perivascular que se forma. Ele é importante para comprimir o vaso sangrante. Por isso não tem indicação de drenagem rápida num hemofílico que faz um hematoma. Isto é diferente se o hematoma for cerebral (é uma estrutura cerebral e a drenagem é emergencial).

Logo em seguida as plaquetas reconhecem o endotélio lesionado como superfície estranho e para lá migram. Em condições normais as plaquetas não aderem ao endotélio. Mas, se a lesão for profunda, especialmente se houver colágeno exposto vai haver a **adesão ou aderência plaquetária**. Esta depende da lesão endotelial, de receptores específicos das plaquetas e de receptores plasmáticos da coagulação (fator de Von Willebrand – na molécula do fator VIII existe uma parte antigênica e o fator de Von willebrand funciona como uma cola entre as plaquetas e o endotélio. 1-3% da população apresenta doença de Von Willebrand – é muito prevalente mas pouco diagnosticada porque a doença hemorrágica é leve, como uma pessoa que tem fluxo menstrual aumentado ou que tem equimoses aumentada. Existe subtipos de Von Willebrand e eles são próximos do normal, laboratorialmente. Por isso o DX é difícil de ser dado. Alguns pacientes possuem um déficit muito intenso e podem ter uma clínica como a do hemofílico – podem ter zero de fator de Von Willbrand. O defeito é plasmático, mas se manifesta mais nas plaquetas, é um problema de adesão plaquetária). Depois as plaquetas encontram-se uma na outra e isso recebe o nome de agregação plaquetária. Nos defeitos de agregação plaquetária, a contagem de plaquetas pode ser normal.

O tampão plaquetária faz uma hemostasia (quebra o galho), mas fica friável porque falta um “cimento” que é a fibrina (formada a partir da cascata da coagulação).

A hemostasia tem participação do vaso, da plaqueta e do mecanismo de coagulação propriamente dito.

Toda doença hemorrágica tem graus de gravidade: hemofílico pode ser grave (menos de 1% de fator VIII ou IX, geralmente é 0%), moderado (6-30%, com clínica suave) ou leve.

O fator de Von Willebrand é um fator plasmático formado a partir do megacariócito e faz uma ponte entre a superfície do endotélio e a superfície plaquetária. Se liga em receptores Ib, IIb e IIIa da superfície plaquetária. Alguns pacientes possuem deficiência nos receptores e aí o defeito é classificado como intra-plaquetário.

Molécula do Fator VIII

Fração coagulante (VII:C) – Fração antigênica (Fator de Von Willebrand – que carrega a molécula coagulante).

Hemofílico tem defeito na fração coagulante de na Doença de Von Willebrand o defeito é na fração antigênica.

Na Doença de Von Willebrand pode haver também um defeito de síntese do Fator VIII coagulante e por isso costuma-se dosar esse fator. O Hemofílico tem dosagem de fração de Von Willebrand normal, mas o contrário nem sempre é verdadeiro.

Esta molécula carrega o fator VIII coagulante, assim deficiente nesta molécula, reduz a meia vida da molécula total.

Plaqueta – Ultra-estrutura

Possui muitas estruturas no seu interior.

Grânulos denso e alfa que liberam substâncias que ativam o sistema de coagulação.

Existem pessoas com deficiência genética desses grânulos – são as trombocitopatias.

A superfície da plaqueta é rica em fosfolípídeo – ativador importante da cascata da coagulação. Há uma teoria de que a cascata da coagulação ocorre nas redondezas de plaquetas.

É importante caracterizar se a plaqueta é hipofuncionante ou não (não precisa caracterizar qual substância está faltando).

Receptores plaquetários – Ib – IIa – IIb – IIIa – IIIb – V – IX

Existem doenças que se caracterizam por ausência/deficiência desses fatores.

Deficiência de fatores IIb-IIIa caracteriza a Tromboastenia de Glanzmann: doença rara e grave.

Deficiência de GPIb/IX leva à Síndrome de Bernard: doença rara e grave. Há macroplaquetas e trombocitopenia (50.000).

Plaqueta – Produção de endoperóxidos

A plaqueta pode ter um defeito bioquímico.

O fosfolípídeo da plaqueta é ativado em contato com superfície estranho e no fim vai haver a formação de TXA2 que é agregante e aumenta a pressão arterial.

Se há uma deficiência genética da COX vai haver pouco TXA2 e a plaqueta vai ficar preguiçosa também. Na prática é o que ocorre com o paciente que toma aspirina.

Uma pessoa que tomou um comprimido de aspirina vai ter uma plaqueta defeituosa durante 10 dias. Nestes casos, evitar procedimentos como retirada de dente.

Todo paciente em pré-op deve ser questionado sobre ter tomado aspirina. Se for eletiva, deve-se suspender a cirurgia.

Contração plaquetária

Responsável pela retração do coágulo.

Se as plaquetas não tem receptores não há essa contração (tromboastenia).

Defeitos plaquetários

Síndrome de Bernard-Soulier

Gp Ib-IX-V

Tromboastenia de Glanzmann

GP IIb-IIIa

Trombocitopatias: as de cima também são trombocitopatias, mas recebem nomes especiais.

“Doença de Von Willibrand”: não é um defeito plaquetário, mas se manifesta sobre as plaquetas.

É um defeito plasmático.

Fatores de coagulação

São todos glicoproteínas fabricados no fígado.

I – Fibrinogênio.

II – Protrombina.

III – Tromboplastina tecidual.

IV – Cálcio.

V – Não existe.

VII – Fator estável – pró-convertina.

VIII – Globulina anti-hemofílica.

Fator Christmas.

Stuart Prower.

De I a IV pode saber os nomes, o resto usa-se algarismo romano.

Continuar

Existem dois mecanismos para deflagrar a coagulação.

Mecanismo extrínseco: depende de um único fator extra-plasmático – o fator III tromboplastina. Existe no cérebro, na placenta, no pulmão. Um traumatismo ou um descolamento prematuro de placenta permite a passagem da tromboplastina para a circulação e pode provocar CID.

Mecanismo intrínseco: só depende de ativação dos fatores intra-plasmáticos da coagulação. Quando há coleta de sangue e coloca-se num tubo de vidro vai haver coagulação apesar de não ter adicionado nada. Por que ocorre coagulação no tubo de vidro e não ocorre no vaso? Porque o fator XII reconhece o vidro como superfície estranha e ativa-se estranhamente. Se usar-se tubo de plástico a ativação é mais lenta. O trombo in vivo pode ocorrer porque o fator XII pode reconhecer o endotélio como uma superfície alterada (ateroma).

XII ativa XI que ativa IX que ativa VIII ... PL é liberado pela plaqueta.

Mecanismo comum: comum as duas vias.

A trombina transforma o fibrinogênio em fibrina.

Quando a coagulação é ativada pelo mecanismo extrínseco, logo logo ativa-se o mecanismo intrínseco. O oposto também ocorre. As vias são divididas didaticamente apenas como gatilho.

Não há tromboplastina naturalmente na coagulação.

Qualquer deficiência de um desses fatores pode levar a um sangramento. A deficiência genética dos fatores VIII e IX caracterizam as hemofilias A e B. A hemofilia A é 8 vezes mais freqüente do que a B.

A deficiência dos outros fatores são menos freqüentes: VII e V.

A deficiência de fator XII não gera sangramento. Ou seja, o paciente vai ter PTTA alterado, mas na sua cirurgia não vai haver sangramento. Provavelmente existe um by-pass para ativar o fator XI independente do fator XII. Existe a via do cininogênio de alto peso e da calicreína.

Os demais fatores geram algum grau de sangramento.

PTT e TAP são provas excelentes, mas uma deficiência discreta em algum dos fatores (o normal dos fatores é entre 50% e 150%) pode não mostrar exames alterados. Pensar nisso quando mesmo com provas de triagem o paciente apresentar alguma clínica.

Inibição da coagulação

Antitrombina III

Mecanismos que bloqueiam a coagulação. A trombina gerada que circula é maléfica. A antitrombina III fabricada no fígado é um grande inibidor do fator Xativado e da trombina (e também IIa, IXa, XIa e XIIa). A heparina para atuar bem precisa estar na presença de anti-trombina III. Em pacientes com deficiência desta, deve-se aumentar dose de heparina. Paciente com esta deficiência leva a trombose.

As proteínas C e S, dependentes da vitamina K também são inibidores. A trombomodulina do endotélio presente após a geração da trombina ativa a proteína C que quebra a proteína VIII e V e isso gera menos trombina. A deficiência dessas proteínas leva a trombose venosa.

Os fatores II, VII, IX e X são dependentes da vitamina K. O anticoagulante oral reduz a síntese desses fatores (de todas as vias).

Existe uma deficiência na molécula Va – uma troca de aminoácidos – que faz com que a proteína C não seja eficaz em quebrá-lo e isso faz com que haja geração de mais trombina. Trata-se do Fator V de Leiden. É a principal causa de trombose genética.

A proteína S é um cofator que acelera a função da proteína C.

Depois de sanada a hemorragia, o sistema fibrinolítico é ativado. O plasminogênio circula sob a forma inativa e uma vez ativado vira plasmina que degrada fibrina em fragmentos (que funcionam como anticoagulantes). D-dímero é um fragmento exclusivo da molécula de fibrina e é usado como diagnóstico de trombose. Se há D-dímero significa que houve formação de trombo. Existe também o PDF (produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina – são moléculas maiores).

O D-Dímero tem um valor preditivo muito grande. Na suspeita de embolia pulmonar, se o D-dímero der negativo, praticamente exclui-se embolia pulmonar. Quando positivo ele não ajuda muito dentro desse objetivo porque qualquer situação em que existe deposição de fibrina (mesmo que não patológica – exemplo: paciente de CTI costuma ter D-dímero porque tem muitas complicações; pós-operatório dá D-dímero positivo).

Coagulograma

Tempo de sangramento.

Prova do laço.

Retração do coágulo.

Plaquetas.

Tempo de coagulação.

Tempo de protrombina

Tempo de tromboplastina parcial ativado.

Várias dessas provas são dispensáveis porque tem pouca sensibilidade. O coagulograma corresponde a essas 7 provas.

Fase vascular – plaquetária

A) Tempo de sangramento.

Avalia:

- Defeitos vasculares.
- Defeito quantitativo das plaquetas.
- Defeito funcional das plaquetas.

Diagnostica:

- Trombocitopatias.
- Doença de Von Willebrand.
- Tromboastenia de Glanzmann.

É muito pouco sensível e por isso deve ser eliminado das requisições.

Ele era utilizado para pegar defeitos funcionais das plaquetas, mas para isso sua sensibilidade é muito baixa. É o paciente que deve ser encaminhado para o hematologista: paciente apresenta coagulograma normal e clínica pequena. Provavelmente o hematologista vai pedir uma agregação plaquetária.

B) Prova do laço

Estabelece as condições de permeabilidade ou fragilidade capilar, pelo aumento da pressão interna dos capilares feita por garroteamento do retorno venoso.

Avalia:

- Defeito vascular.
- Defeito quantitativo das plaquetas.
- Defeito qualitativo das plaquetas.

A presença de 4 a 5 petéquias deve ser considerado como um teste negativo.

Exame que deve ser jogado no lixo. Pior do que o tempo de sangramento e utilizado para o mesmo fim.

A contagem de plaquetas já é baixa e por isso o exame é dispensável.

Trombocitopatias e Von Willebrand vai dar normal.

Os critérios para DX de dengue hemorrágica é ter plaquetopenia acentuada ou vasculite.

C) Retração do coágulo

O sangue é colocado no tubo e espera sua retração.

A retração anormal (coágulo irretrátil) se deve por plaquetas anormais e Tromboastenia de Glanzmann.

Coágulo irretrátil com plaquetas normal, pensar em falha laboratorial. Só se confirmar, pensa-se em Glanzmann.

Também é exame dispensável.

D) Contagem de plaquetas.

Contagem em câmara de Neubauer.

Contagem automatizada: as células são contadas se contiverem os seguintes tamanhos

- Plaquetas: 2-20 fL.
- Hemácias: 35-450 fL.
- Leucócitos 34-450 fL.

O EDTA que é um aditivo colocado no sangue para evitar agregação plaquetária pode na realidade agregar algumas plaquetas. Com isso as plaquetas adquirem um tamanho maior do que 20 fL e não são contadas. Plaquetas baixas devem ser analisadas visualmente. Plaquetas que não batem com a clínica, deve-se entrar em contato com o laboratório e pedir contagem sem EDTA. Essa pseudo-trombocitopenia é provocada por um anticorpo.

Valor de referência: 150.000-450.000 / mmc

HBV, HCV e HIV geram plaquetopenia verdadeira e também facilitam a agregação pelo EDTA (pseudo-trombocitopenia).

Macroplaquetas também são contadas como hemácias. Essas macroplaquetas são funcionantes. Nestes casos as plaquetas deve ser contadas em câmara de Neubauer.

Trombocitemia essencial

Excesso de plaquetas (2 milhões).

Plaquetas aumentadas chamadas de trombocitose ou plaquetose. A trombocitemia está num grupo de síndromes mieloproliferativas reacionais: policitemia Vera, LMC, mielofibrose. São provocadas por infecções crônicas, em anemias hemolíticas, deficiência de ferro. Geralmente não passa de um milhão (o normal é 500 mil ou 600 mil). Quando passa de um milhão provavelmente é a trombocitemia.

Fase da coagulação

A) Tempo de coagulação

Foi abolido. O PTTA é muito mais sensível.

O paciente pode ser hemofílico moderado e ter tempo de coagulação normal.

B) Tempo de protrombina – TAP

Pega o mecanismo extrínseco mais o mecanismo comum.

O TAP altera com heparina em dose muito alta porque a tromboplastina é pouco sensível à interferência da heparina. Paciente com doses terapêutica tomando heparina não costuma alterar o TAP.

A heparina pode alterar o TAP? Sim.

O anticoagulante oral (marevan) reduz a síntese dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e com isso há alteração das duas provas. Mas o TAP é muito mais sensível à ação do anticoagulante oral.

Paciente anticoagulado com nível ideal vê-se TAP alterado e PTTA. Se a dose for muito alta o PTT ficará alterado.

Exame indicado para controle do anticoagulante oral.

Espressão do resultado

Tempo

Atividade

Relação Paciente / Controle

INR: só usado em paciente anticoagulado.

Exemplo:

Controle: 11"-100% (7-100%).

Paciente: 25"-30%

Relação P/C: 2,27

INR: 2,5 (ideal é 2 e 3).

INR – RNI: Relação normatizada internacional

INR= (Razão) elevado ISI

Continuar

Quanto mais alto o INR, mais anticoagulado está o paciente e maior o risco de hemorragia. Deve-se ter mais medo da trombose do que da hemorragia.

Trombose valvular mitral é muito trombogênica e por isso se tenta manter o INR entre 3-4.

C) Tempo de tromboplastina parcial

Expressão do resultado:

Tempo

Relação paciente/ Controle: até 1,25.

Exemplo

Controle: 30"

Paciente: 60"

Relação P/C: 2

Valor de referência: 25"-35"

O tempo prolongado indica deficiência de fator ou presença de inibidor da coagulação.

D) Ativado – PTTA

Pega o mecanismo intrínseco e comum, ou seja, qualquer um desses fatores deficientes pode alterar o PTTA.

Avaliar a deficiência de cada um dos fatores.

PTT é muito sensível a heparina.

Exame indicado para controle da heparina.

O anticoagulante lúpico bloqueia o fosfolípídeo (é um anticorpo). E apesar de ser um anticoagulante, o paciente tem propensão a trombose. É a síndrome anti-fosfolípídeo (SAF). Ele é anticoagulante in vitro e trombogênico in vivo.

Avaliação da hemostasia

A) Plaquetas

B) Tempo de protrombina

C) PTTA

São os exames que devem ser solicitados.

A anamnese bem feita é mais importante.

Coagulograma negativo e história positiva deve ser valorizada.

Coagulograma alterado pode não gerar problemas de sangramento (exemplo na deficiência de fator XII).

Outros exames necessários

Agregação plaquetária.

Fator VIII.

Fator IX.

Outros fatores.

Co-fator da Ristocetina.

Fator de Von Willebrand.

Inibidores da coagulação.

São requisitados pelo hematologista.

Curvas de agregação plaquetária mostra duas curvas.

Imagem 1

A primeira onda é o agente agregante que provoca agregação reversível.

Se a plaqueta estiver normal libera substâncias de seu interior (ADP) e provoca agregação irreversível (segunda onda).

Imagem 2

Paciente com agregação normal: ou o paciente tem uma trombocitopenia ou está tomando aspirina.

Outro agente agregante que pode ser utilizado, como mostrado nas imagens, é o ADP.

Imagem da Paciente HFN

Coagulograma normal. E agregação plaquetária anormal. Tratava-se de uma trombocitopatia. Se fosse Glanzmann, não haveria nem mesmo curva.