

Distúrbios da Coagulação

Introdução

Nesta seção discutiremos os distúrbios da coagulação mais relevantes na vida prática e, obviamente, nas provas. Isto envolve recordar brevemente o processo de coagulação/anticoagulação do sangue, através das hemostasias primária, secundária (coagulação propriamente dita) e terciária (fibrinólise). A partir daí revisaremos os principais distúrbios associados tanto à falta de hemostasia quanto ao seu excesso (estados de hipercoagulabilidade) nas trombofilias.

Este tema é mais fácil do que parece. Atenção!

Processo de Coagulação

A Hemostasia Primária

Dependente majoritariamente das plaquetas, que são estruturas anucleadas produzidas na medula óssea pelos megacariócitos através de fragmentação citoplasmática.

Elas circulam na forma inativa, porém são rapidamente ativadas quando expostas à matriz subendotelial em caso de dano tecidual vascular. Neste caso, as plaquetas são ligadas ao colágeno da parede vascular através do **fator de Von Willebrand (fVW) ou do fibrinogênio** (em locais de baixo stress de cisalhamento como na circulação venosa), num processo chamado de **adesão plaquetária**. A partir daí, as plaquetas se acumulam sobre a área lesada, mudam de conformação e espalham-se, momento em que ocorre a **ativação plaquetária**, com indução da atividade pró-coagulante e degranulação com **liberação de cálcio, tromboxano A2, serotonina, fator plaquetário 4 (PF4), ADP e mais fVW**. O resultado é a adesão mais firme das plaquetas presentes no local e a **agregação** de mais e mais plaquetas até formar o *plug* ou **tampão**

plaquetário. A agregação plaquetária é viabilizada pela ligação do fVW ou do fibrinogênio com dois receptores **Glicoproteína IIb/IIIa** ativados de plaquetas próximas uma da outra.

A Hemostasia Secundária

O sistema da coagulação propriamente dito envolve a participação de fatores presentes no sangue. Tais fatores são, em sua maioria, **sintetizados pelo fígado**. A cascata de coagulação pode ser didaticamente dividida em **via extrínseca, via intrínseca e via final comum**.

A **via extrínseca** é composta por reações que envolvem os fatores **VII, X, V, II e I** (fibrinogênio). Ela é **avaliada pelo TAP** (tempo de ativação da protrombina) ou por seu índice de normalização (INR). Já a **via intrínseca** engloba fatores **XI, IX, VIII, X, V, II e I**. Costuma ser **avaliada laboratorialmente pelo TTPa** (tempo de tromboplastina parcial ativada) ou sua relação com o controle (rel PTT). Observa-se que os fatores **X, V, II e I** estão presentes nas duas vias e, portanto, fazem parte da via final comum que concorrerá para formar a famosa **rede de fibrina**, a partir da formação da fibrina derivada do fibrinogênio. Esta última reação é avaliada laboratorialmente pelo **tempo de trombina (TT)**. Outras componentes do sistema coagulante fazem parte do chamado sistema de contato (fator XII, calicreína e cininogênio de alto peso molecular) e, embora não sejam atuantes diretamente na hemostasia secundária, ajudam na interpretação laboratorial nos diversos distúrbios da coagulação.

Conhecidos os componentes principais do tabuleiro da coagulação devemos ter noção de quais são os movimentos destas peças. Resumidamente, quando há dano tecidual ocorre exposição do chamado **fator tecidual (FT)** que, se ligando ao fator VII ativado (VIIa) catalisa a conversão do fator X em Xa. Este último, junto do fator Va, promove a ativação do fator II (protrombina) em IIa (trombina). O fator IIa promove uma série de reações como:

1. ativação plaquetária;

2. a ativação de fator IX em IXa que, se ligando com o fator VIIIa, gerará mais fator Xa, que se ligará com mais fator Va, gerando mais trombina (amplificação da geração de resposta);
3. Separará o fator VIII do fVW, gerando VIIIa, que ativa o V (gerando Va) e possibilita a ativação do XI em XIa.

Complexo? Um pouco, mas o importante é notar que a resposta final é sempre no sentido de gerar o **fator IIa (trombina), que é o grande responsável por converter o fibrinogênio em fibrina.**

ATENÇÃO! *O fígado é o grande produtor de fatores de coagulação e de dois anticoagulantes como as proteínas C e S, vários deles dependentes de vitamina K. Assim, os distúrbios adquiridos da hemostasia secundária em sua maioria ocorrem por disfunção hepática, por uso de antagonistas da vitamina K ou por distúrbios na absorção desta vitamina.*

Mas quais são, afinal, os fatores dependentes da vitamina K?

CS27910: Proteínas C e S (inibidores da coagulação) e fatores II, VII, IX e X.

Além das Ptn C e S, temos outros anticoagulantes endógenos como o inibidor da via tecidual (TFPI) e a antitrombina (amplificada pelas heparinas).

Fibrinólise

A fibrinólise seria a terceira perna do sistema coagulante/anticoagulante. Uma vez formada a rede de fibrina, o sistema fibrinolítico atua de modo a conter a expansão demasiada da formação desta rede. Os **ativadores do plasminogênio** tecidual atuam na geração de **plasmina** a partir do plasminogênio. A plasmina por fim atua degradando a fibrina em seus produtos de degradação, dentre eles o **fibrinogênio e o D-dímero** (ambos dosados laboratorialmente). A inibição da primeira reação se dá pelo PAI (ou inibidor do ativador do plasminogênio), já a inibição da segunda reação é feita pela alfa2-antiplasmina.

Distúrbios da Hemostasia Primária

São os distúrbios plaquetários derivados de alterações de um ou mais dos acontecimentos resumidos acima ou, da contagem plaquetária (plaquetopenia).

Começemos pelos problemas com a contagem plaquetária.

Plaquetopenias

Quatro mecanismos básicos: produção diminuída, destruição adequada (causa mais comum), sequestro e artefato.

Quais os principais exemplos de cada mecanismo?

Produção diminuída: doenças da medula óssea como leucemias, aplasia de medula ou agentes quimioterápicos. Ocorre ainda em casos de desregulação da proliferação como na eritropoiese ineficaz (deficiência de folato, vitamina B12).

Destruição aumentada: problemas intraplaquetários (Sd. Wiscott-Aldrich) ou extraplaquetários. Estes últimos, podem ser imunes ou não-imunes (consumo em trombos, PTT).

Sequestro plaquetário: é a distribuição anormal com acúmulo plaquetário no baço em situações de esplenomegalia/hiperesplenismo.

ATENÇÃO! Chama-se de **pseudoplaquetopenia** a condição em que a contagem encontra-se falsamente diminuída. Advêm, na maioria das vezes, de **agrupamentos plaquetários** gerados pelo anticoagulante presente em tubos de coleta do hemograma (EDTA) e deve ser suspeitado em pacientes que não apresentam nenhuma manifestação hemorrágica a despeito de plaquetopenia. A correção é realizada pela contagem manual em **esfregaços de sangue periférico** ou pela coleta de hemograma em tubos contendo **citrato** como anticoagulante.

Plaquetopatias

São os problemas na qualidade das plaquetas formadas, sejam eles congêntos ou adquiridos (muito mais comuns)

- **Congêntos:** Sd. Bernard-Soulier (adesão); Trombastenia de Glazmann (agregação)

- **Adquiridos:** efeito de medicamentos (AINEs, AAS, Beta-lactâmicos)

Manifestações clínicas

A clínica é de sangramento de pele e mucosas, principalmente epistaxe, petéquias, gengivorragia, sangramento em sítios de punção, equimoses. O sangramento tipicamente é difícil de parar (não forma tampão plaquetário).

Propedêutica complementar

- Esfregaço de sangue periférico
- Coleta em tubos com citrato
- Sorologias HCV, Hep B, HIV
- Mielograma/Bx medula
- Tempo de sangramento: aumentado.
- Estudo da agregação (específico)

As principais plaquetopatias e seus tratamentos

1. **AAS (inibidor irreversível da COX-1 plaquetária) / AINEs (inibidor reversível da COX-1 plaquetária):** São quase sempre assintomáticos quando isoladamente. Preconiza-se suspensão de AAS ou AINEs 5-7 dias antes de cirurgias do SNC ou oftalmológicas. Em geral, mantem-se o AAS em outros procedimentos dado o benefício para doentes coronariopatas.
2. **Ticlopidina e Clopidogrel:** inibidores irreversíveis do ADP. Geram quadros oligo ou assintomáticos de plaquetopenia.

3. **Ticagrelor:** inibidor reversível do ADP plaquetário

4. **Inibidores da GpIIb/IIIa:** Abxicimab, Tirofibana. Inibidores diretos da agregação.

5. **Heparina:** plaquetopatia mais comum. A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) pode ocorrer tanto com a heparina não fracionada (HNF) quanto com as de baixo peso molecular (HBPM), embora seja mais comum com as primeiras. A causa é a geração de auto-anticorpos contra o PF4 (que podem ser pesquisados) de plaquetas ativadas com consequente destruição plaquetária. A ligação anticorpo-plaqueta + PF4 produz paradoxalmente trombose, muitas vezes graves, e requer pronta descontinuação da heparina e sua substituição por anticoagulantes como fondaparinux ou bivalirrudina)

6. **PTT/SHU:** é doença sistêmica grave que cursa com espectro de alterações clínicas do SNC até renais. Ocorre por liberação de fragmentos de FVW em excesso na circulação sob efeito de uma proteína anormal chamada de ADAMTS13. Esses múltimeros de FVW resultam em oclusão microvascular sistêmica com microtromboes locais, coagulopatia por consumo de plaquetas e anemia microangiopática não-imune. As repercussões podem ser catastróficas caso não haja tratamento eficaz, o qual é geralmente realizado com plasmaferese. A transfusão de plaquetas pode piorar dramaticamente o quadro e deve ser evitada. A SHU, ou síndrome hemolítico-urêmica, é o espectro de manifestações de disfunção renal, anemia e plaquetopenia que pode ser desencadeado por diarreias agudas por E.coli O157:H7 e Shigella.

7. **Púrpura Trombocitopênica idiopática (PTI):**

Fisiopatologia: Plaquetas opsonizadas por auto-anticorpos são destruídas no baço.
Etiologia desconhecida.

Manifestações clínicas: Petéquias, equimoses, púrpuras, gengivorragia, epistaxe. Maioria dos casos ocorrem em crianças e os pacientes encontram-se em bom estado geral.

PTI Aguda -> Dura de 6 a 12 meses. Resolução espontânea, geralmente ocorre após infecção viral (IVAS) ou vacinação.

PTI Crônica -> Geralmente ocorre em adultos e não tem resolução espontânea.

Diagnóstico: Por Exclusão!! Aspirado de MO com aumento da série megacariocítica.

Tratamento :

Casos leves: Prednisona se sangramento mucoso com plaquetometria < 50.000 ou se <20.000 plaquetas sem sangramento.

Casos graves: Metilprednisolona + Imunoglobulina EV. Transfusão de plaquetas apenas em último caso.

Casos refratários: Imunoglobulina EV + Anticorpo Anti-Fator D, Fator VIIa recombinante, imunossuppressores, Rituximab e Esplenectomia.

Caso haja falha da esplenectomia, lembrar da possibilidade de haver baço acessório. Neste caso não haverá os corpúsculos de Howell-Jolly na periferia (clássicos do hipoesplenismo).

ATENÇÃO! A *Púrpura Trombocitopênica Imunológica Secundária* possui uma causa identificável, geralmente drogas (ex: Heparina) ou doenças infecciosas (ex: HIV), reumatológicas (ex: LES) ou Hematológicas (ex: LLC).

O tratamento envolve o controle da doença de base, sendo que no HIV há boa resposta ao tratamento com TARV. Já nos casos secundários ao uso de drogas, ocorre melhora após uma semana do abandono da droga responsável.

Na PTI secundária ao uso de Heparina, ocorre a "Síndrome do Trombo Branco", uma vez que ocorre plaquetopenia por uma reação autoimune que ativa e consome

as plaquetas formando trombos (plaquetopenia + trombose). É indicação formal de substituição da heparina por outra droga e o paciente nunca mais deve usar heparina.

O manejo geral das trombocitopatias engloba a **transfusão de concentrados de plaquetas** para casos de sangramentos, cirurgias eletivas (<100000 se neurocirurgia; <50000 para cirurgias em geral), contagens <20000 na presença de doenças febris (controverso) ou <10000 em todos os doentes (pelo risco de sangramento espontâneo).

Hemorragias por distúrbios da hemostasia primária podem responder de forma variável à desmopressina (ddAVP) e aos antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocaprílico).

ATENÇÃO! Questão recorrente de prova sobre quanto aumenta uma unidade de plaquetas. Resposta para um adulto de 70 Kg: 5000-10000. Os concentrados de plaquetas podem ser obtidos do sangue total, *randômicas*, na dose de **1U por 10kg de peso do receptor, ou *por técnica de aférese*, que equivalem a **6-7 unidades de plaquetas randômicas**. Uma diferença importante é a de que plaquetas por *aférese* **são leuco-reduzidas** (< 100000 leucócitos), o que dispensa a utilização de filtros.**

Só para lembrar: um concentrado de hemácias aumenta de 1g/dL a hemoglobina ou o hematócrito em 3%.

Distúrbios da Hemostasia Secundária (coagulação)

Manifestações clínicas e propedêutica

Distúrbios na **hemostasia secundária** causam sangramentos com as seguintes características:

- Geralmente em articulações, músculos e órgãos internos (hemartroses, hematomas retroperitoneais musculares e cavitários).
- Volta a sangrar depois de parar.

- Exames alterados: TAP e PTTa.

-Propedêutica: dosagem de fatores individuais da coagulação, dosagem de fibrinogênio, tromboelastograma (TEG)

Os principais distúrbios da coagulação

Adquiridos

1. Anticoagulantes

Heparina Não-Fracionada (HNF) -> Aumenta atividade da Antitrombina III -> Aumenta o PTTa

Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) -> Aumenta atividade da Antitrombina III e inibe mais seletivamente o Fator Xa -> Não altera PTT nem TAP*

Warfarin -> Inibe produção de fatores dependentes de Vitamina K (II, VII, IX e X) além das proteínas C e S -> Aumenta TAP. Só aumenta PTTa em doses elevadas.**

Fondaparinux -> Inibição do fator Xa através da ativação da Antitrombina III -> eleva pouco o PTTa (não é necessária sua monitorização).

Rivaroxabana e Apixabana -> Inibição Direta do Fator Xa -> Podem elevar o TAP e o PTTa -> Não há necessidade de monitorização de TAP e PTTa.

Bivalirudina e Dabigatrana -> Inibidores direto da Trombina -> Podem elevar o PTTa -> Não há necessidade de monitorização de PTTa.

ATENÇÃO! *Para monitorizar a ação da Heparina de Baixo Peso Molecular, podemos lançar mão da dosagem do Fator Anti-Xa, contudo é um exame caro e reservado para as seguintes condições: Pacientes renais crônicos, Obesos e Gestantes.*

ATENÇÃO! Devido à inibição da Proteína C induzida pelo Warfarin, e devido ao fato da Proteína C possuir meia-vida menor que a dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, nas primeiras 24-48 horas do início do uso do Warfarin, podemos ter um estado pró-coagulante pela inibição mais rápida da Proteína C em relação aos fatores de coagulação. Dessa forma, podem ocorrer fenômenos trombóticos graves nas primeiras 48 horas após início do Warfarin, gerando a chamada Necrose Cutânea Hemorrágica ou WISN (warfarin-induced skin necrosis).

Como se dá o tratamento de pacientes com sangramento em uso de anticoagulantes?

Devemos trata-los conforme o mecanismo de ação da droga utilizada. Além do suporte hemodinâmico comum a todos, fazemos da seguinte maneira:

Pacientes em uso de HNF: Protamina EV 1mg para cada 100U de HNF.

Pacientes em uso de HBPM: Protamina EV 1mg para cada 1mg de Enoxaparina (menos efetivo que na HNF)

Já nos pacientes em uso de Warfarin, a conduta depende do INR e da gravidade do sangramento:

Sem Sangramento:

INR < 5,0: Apenas suspender o Warfarin

INR de 5,1-9,0: Suspender Warfarin e considerar vitamina K oral

INR > 9,0: Suspender warfarin e vitamina K oral

Sangramento Leve-Moderado:

Suspender Warfarin e Vitamina K oral

Sangramento Grave:

Suspender Warfarin, Vitamina K venosa, Plasma, Complexo Protrombínico ou Fator VII recombinante.

Congênitos

Hemofilias - Doença Autossômica Recessiva ligada ao X.

Tipo A: Deficiência de Fator VIII - mais comum.

Tipo B: Deficiência de Fator IX - mais rara.

ATENÇÃO! *Resumão sobre hemofilias:*

Principal causa de morte: AIDS. Manifestações clínicas: Hemorragias, Hematomas e Hemartroses.

Diagnóstico:

- Alteração laboratorial: Somente PTTa alargado.*
- Confirma-se o diagnóstico pela dosagem de Fator VIII ou IX.*

Tratamento:

Hemofilia A: Plasma, Crioprecipitado ou Fator VIII purificado.

Hemofilia B: Plasma, Complexo Protrombínico ou Fator IX recombinante.

Crioprecipitado não possui Fator IX, por isso só deve ser feito na Hemofilia A.

Distúrbios Mistos da Hemostasia

Ocorre alteração da hemostasia primária e secundária.

Doença de Von Willebrand

Tipo 01: Baixos níveis de Fator de von Willebrand (FvW) (distúrbio quantitativo). Forma mais comum.

Tipo 02: Alteração qualitativa do FvW. Plaquetopenia associada.

Tipo 03: Ausência do FvW (ausência também do fator VII). Rara, quadro grave semelhante a hemofilia A.

Manifestações clínicas: Geralmente não apresentam hemorragia espontânea (exceto no tipo 03), sendo o diagnóstico realizado após traumas ou procedimentos com sangramento anormal.

Alterações laboratoriais

Tempo de sangramento aumentado -> hemostasia primária por prejuízo à agregação plaquetária.

PTTa alargado -> hemostasia secundária -> Fator VIII perde a proteção do FvW.

Tratamento:

Se hemorragia:

Plasma e Crioprecipitado (Contêm FvW e Fator VIII).

Concentrado de Fator VIII purificado.

Concentrado de FvW (disponível em alguns países).

Profilaxia em Cirurgia:

DDAVP (aumenta os níveis de FvW).

Profilaxia em Procedimentos Odontológicos:

Ácido Epsilon Aminocapróico.

O fator VIII encontra-se ligado ao FvW e, por isso, na doença de von Willebrand ele encontra-se diminuído e deve ser repostado.

Coagulação Intravascular Disseminada

Fisiopatologia: Doenças graves que desencadeiam liberação exagerada de fator tecidual ativando a via extrínseca da coagulação. Ex: Sepses, descolamento de placenta, grandes queimados, pancreatite aguda grave, etc. Os casos crônicos são causados por neoplasias malignas produtoras de fatores trombogênicos (ex: Síndrome de Trousseau).

Manifestações clínicas:

Aguda: Predominam sangramentos.

Crônica: Predominam trombooses.

Laboratório:

- *Fibrinogênio baixo - por consumo*
- *D-Dímero elevado*
- *Plaqueta baixa*
- *TAP e PTTa alargados*
- *Anemia hemolítica microangiopática.*

Tratamento: Tratar a causa base.

Se houver sangramento: Transusão de plaquetas (se <50.000), Plasma e Crioprecipitado (manter Fibrinogênio > 100).

Se houver trombose: heparina.

Trombofilias

Eventos Tromboembólicos VENOSOS.

Fator V de Leiden

- Trombofilia hereditária mais comum
- Mutação do Fator V que torna-se resistente à inativação pela Proteína C.
- Apresenta-se como fenômenos trombóticos exclusivamente venosos.
- O diagnóstico é realizado através da pesquisa pela mutação do Fator V.
- Tratamento é anticoagulação por toda vida.

Mutação do Gene da Protrombina (G20210A)

- Segunda mais comum dentre as trombofilias hereditárias.
- Causa aumento da Protrombina circulante.
- Apresenta-se como fenômenos trombóticos exclusivamente venosos.
- Diagnóstico realizado através da pesquisa pela mutação G20210A.

- Tratamento é anticoagulação por toda vida.

Deficiência de Antitrombina III

Deficiência de Proteína C

Deficiência de Proteína S



Deficiências de Anticoagulantes Endógenos

Trombofilias Adquiridas:

Neoplasias Malignas: Tumores produtores de substâncias com ação semelhante ao Fator Tecidual, gerando estado pró-trombótico pela ativação da via extrínseca da coagulação. Principais tumores associados a trombose: pâncreas e estômago.

Hiperviscosidade: O sangue com viscosidade aumentada torna seu fluxo mais lento, predispondo à formação de trombos. As principais causas são: LMC, Policitemia Vera, Trombocitose Essencial e as Leucemias Agudas.

Síndrome Nefrótica: Redução dos níveis de Antitrombina III circulantes pela sua perda renal pela Nefrose

Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido (SAAF): Causa tanto trombose venosa quanto arterial (assim como a hiper-homocisteinemia).

O evento trombótico mais comum é TVP, seguida pelo AVE isquêmico. Geralmente está associada a colagenoses, principalmente o lúpus, contudo pode ocorrer isoladamente, sendo denominada de SAAF primária.

Esqueça Tudo Menos Isto!

- ✓ **Coagulação** é hemostasia primária (formação do tampão plaquetário), hemostasia secundária (ação dos fatores de coagulação na formação da rede de fibrina), hemostasia terciária: (fibrinólise)

- ✓ **Hemostasia primária.** Adesão plaquetária (FVW e fibrinogênio + colágeno vascular), Ativação plaquetária (liberação de TA2, cálcio, ADP, serotonina e PF4) e agregação plaquetária (novamente fibrinogênio e fVW + Gp IIB/IIIa).
Distúrbios que sangram e não param; mucosas e pele. TS aumentado.

- ✓ **Plaquetopenia:** destruição aumentada (consumo; imune) / hipoprodução (doenças da medula ou eritropoiese ineficaz) / sequestro ou distribuição anormal (esplenomegalia) / Pseudoplaquetopenia (artefato gerado por agrupamentos plaquetários por coleta em tubos com EDTA)

- ✓ **Plaquetopatias:** congênitas x adquiridas (drogas – AAS, clopidogrel, ticagrelor)

- ✓ **HIT:** maioria com HNF. Manifestações trombóticas. Tratamento é a suspensão da heparina e troca por Fondaparinux, por exemplo.

- ✓ **PTI:** doente em bom estado geral. Tratamento é corticoide. Casos refratários: imunoglobulina. Transfundir plaquetas em casos sintomáticos.

- ✓ **PTT:** doença sistêmica. Formação de microtrombos na circulação. Pêntade: febre, disfunção renal, manifestações neurológicas, plaquetopenia e anemia hemolítica microangiopática. Tratamento = plasmaferese.

- ✓ **Hemostasia secundária:** via extrínseca (TP) e intrínseca (PTTa). Distúrbios causam sangramentos profundos ou sangramentos que param e voltam a sangrar.

- ✓ Fatores de coagulação dependentes de vitamina K – II, VII, IX, X.

- ✓ **Principais distúrbios adquiridos da coagulação:** disfunção hepática ou uso de anticoagulantes. Reversão de anticoagulantes: plasma fresco congelado + vitamina K, dependendo da gravidade.

- ✓ **CIVD:** alteram todas as provas da coagulação + plaquetopenia de consumo + fibrinogênio e D-dímero. Único tratamento eficaz é a correção do distúrbio subjacente.

- ✓ **Doença de von Willebrand:** alteram TS, PTTa + disfunção de plaquetas (agregação). Em geral, manifestam-se como sangramentos espontâneos. Tratamento: crioprecipitado ou plasma / fator VIII / concentrado de fator de VW.

- ✓ **Trombofilias:** em geral causam trombozes venosas, exceto SAAF e hiperhomocisteinemia (arterial e venosas). Fator V Leiden é a mais comum. Outras: mutação do gene da protrombina, deficiência das proteínas C e S.