

COAGULAÇÃO E HEMOSTASIA (*)

DR. FERNANDO SANTOS (**)

AP 2490

Após uma introdução sôbre o processo fisiológico da Hemostasia, é feita uma revisão sôbre os fatores que nela intervêm, sendo mostrados os mecanismos de formação e interferência dos vários fatores, nas diversas fases da coagulação.

A coagulação plasmática é explicada, bem como a fibrinólise, sendo mostrada a sua semelhança com o sistema fibrinolítico, bem como a ação das substâncias anticoagulantes presentes no sangue.

Finalmente são apresentados os fatores responsáveis por hemorragias no pré, per e pós-operatório.

A hemostasia constitui um processo bastante complexo que se caracteriza pela ação desenvolvida pelas plaquetas e por reações secundárias, levando à coagulação do sangue.

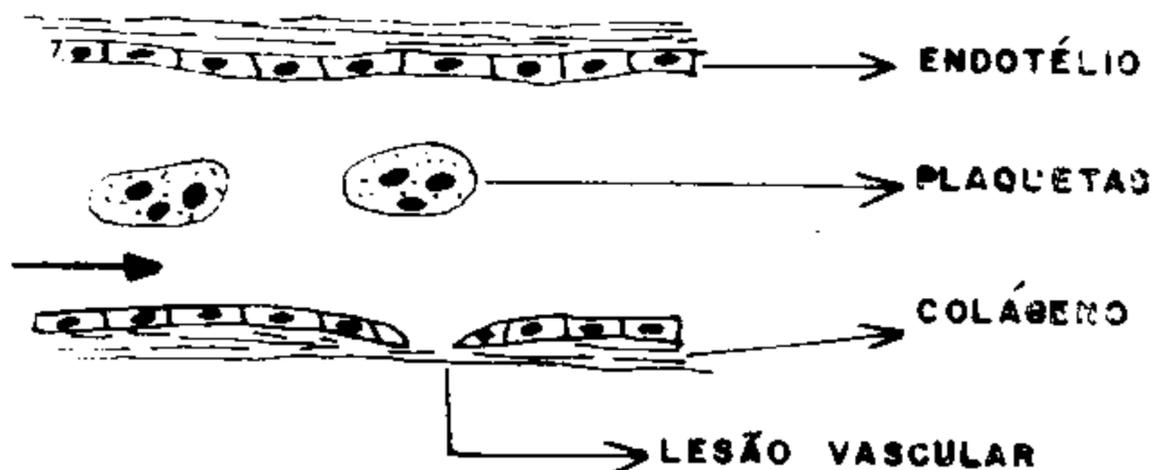
Imediatamente após a lesão do vaso sanguíneo, a hemostasia provavelmente se processa da seguinte maneira:

1. Contração da musculatura lisa do vaso e, através do endotélio, exposição do colágeno ao lúmen do vaso. (1,2)
2. As plaquetas em contacto com o colágeno sofrem uma alteração profunda. Perdem a sua estrutura interna, tornando-se tumefeitas e aderindo ao colágeno no local da lesão. Concomitantemente liberam ADP, ATP, serotonina e um fosfolípideo. A liberação destas substâncias propicia ainda mais a aderência das plaquetas entre si. (3)
3. As plaquetas assim aglutinadas sofrem, sob a ação de traços de trombina, uma "metamorfose viscosa" e constituem o tampão hemostático primário. (4,5)

(*) Conferência apresentado no XV Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Brasília, Distrito Federal.

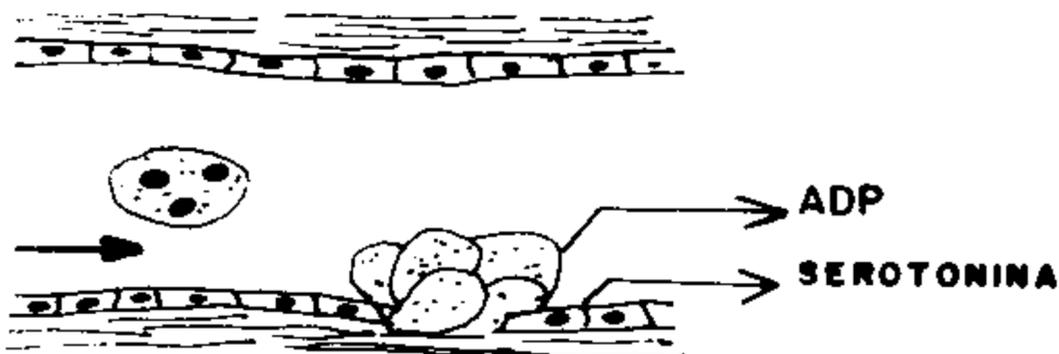
(**) Professor associado da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Brasília, Brasília, Distrito Federal, Chefe do Setor de Hematologia da Unidade Integrada de Saúde de Sobradinho.

Na clínica estas fases da hemostasia podem ser avaliadas pela realização da prova do laço e do tempo de sangramento. As trombocitopenias, as púrpuras vasculares e as alterações hereditárias das plaquetas e dos vasos capilares constituem exemplos de alterações da hemostasia. A fig. 1



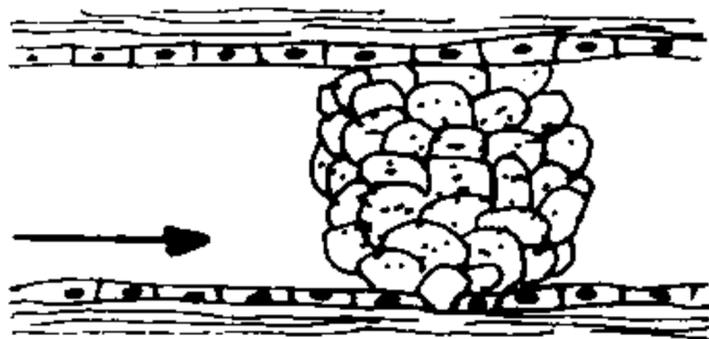
1. LESÃO VASCULAR

- a. Vasoconstrição
- b. Exposição do colágeno



2. ADERÊNCIA DAS PLAQUETAS AO COLÁGENO

- a. Tumeção, perda da granulação
- b. Liberação de ADP, ATP, serotonina



3. REAÇÃO DAS PLAQUETAS COM ADP E TROMBINA

- a. Maior aglutinação das plaquetas
- b. Metamorfose viscosa

FIGURA I

FORMAÇÃO DO TAMPÃO HEMOSTÁTICO PRIMÁRIO

mostra as reações que se desenvolvem nesta fase primária da hemostasia.

Esta primeira fase da hemostasia não é alterada pelo uso de anticoagulantes. Tanto a heparina como os dicumarínicos não retardam a reação das plaquetas com o colágeno.

A segunda fase de hemostasia caracteriza-se pela formação de um tampão de fibrina permanente. Há ativação do mecanismo de coagulação e o plasma coagula no local. As fases essenciais da ativação da coagulação são: a formação da tromboplastina intrínseca ou plasmática, a conversão da protrombina em trombina, e a transformação do fibrinogênio em fibrina. Divide-se assim em três estágios:

Primeiro estágio: Vários fatores plasmáticos e um fator plaquetário reagem entre si para formar a tromboplastina intrínseca ou plasmática.

Segundo estágio: Sob a ação da tromboplastina, a protrombina transforma-se em trombina.

Terceiro estágio: A trombina, provavelmente por uma ação enzimática, transforma o fibrinogênio em fibrina.

COAGULAÇÃO DO PLASMA

A transformação da protrombina em trombina pode se processar por duas vias: a intrínseca e a extrínseca. Na via intrínseca a tromboplastina é gerada no plasma, e na via extrínseca a tromboplastina extrínseca ou tissular não age tão rapidamente como a tromboplastina plasmática, combinada porém com os fatores plasmáticos V, VII e X (Tabela I) converte rapidamente a protrombina em trombina.

A geração da tromboplastina intrínseca ou plasmática se inicia pela ativação do Fator XII ou Fator Hageman, quando em contato com substâncias estranhas (vidro, por exemplo). O Fator XII ativado interage com o Fator XI ou PTA e fornece o produto de ativação. ⁽⁶⁾ Este sob a ação dos fatores IX ou PTC, VIII (globulina antihemofílica) e X (Stuart-Prower), origina o produto intermediário I. ^(7,8) A seguir o produto I entra em contacto com fosfolípidos plaquetários ^(9,10) e dá o produto intermediário II. Finalmente o produto intermediário II em presença do Fator V (Proacelerina) fornece a tromboplastina intrínseca. Encerra-se assim a série de reações em cadeia do primeiro estágio. Todas estas reações necessitam de cálcio exceto as duas primeiras e a última.

Imediatamente após a sua geração, a tromboplastina atua sobre a protrombina e converte-a em trombina. Esta,

age então sobre o fibrinogênio, transformando-o em fibrina. Finalmente, sob a ação do Fator XIII ⁽¹¹⁾ a fibrina torna-se sólida e estável.

TABELA I

NOMENCLATURA DOS FATORES DE COAGULAÇÃO

Algarismo Romano	Resignação mais usada	Sinonímia
I	Fibrinogênio	
II	Protrombina	
III	Tromboplastina	
IV	Cálcio	Fator lábil, AC globulina, acelerina
V	Proacelerina	
VII	Proconvertina	Fator estável, convertina, auto protrombina I
VIII	Fator antihemofílico	Globulina antihemofílica (AHG) Fator antihemofílico A
IX	PTC (plasma thromboplastin component)	Fator christmas Fator antihemofílico B Autoprotrombina II
X	Fator stuart-prower	Fator stuart, fator prower
XI	PTA (plasma thromboplastin antecedent)	Fator antihemofílico C
XII	Fator hageman	Fator contacto
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Fibrinase

A via extrínseca constitui o outro mecanismo pela qual a protrombina pode ser ativada. Diversos tecidos do corpo (cérebro, por exemplo) possuem um complexo protéico-lipídico, o qual em contato com os fatores V, VII e X dá origem a uma tromboplastina tão potente como a plasmática.

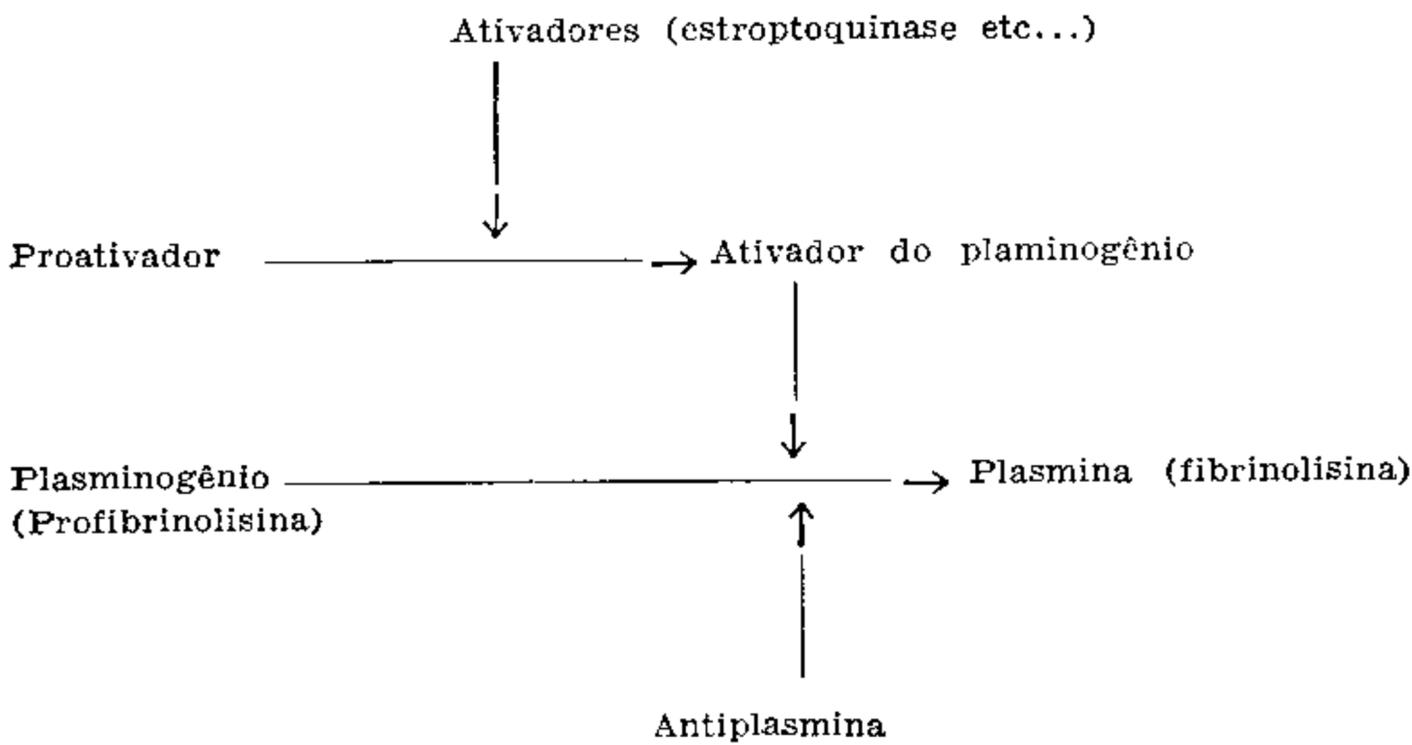
Depois de formada a tromboplastina tissular, os estágios que se seguem são os mesmos que para a geração da tromboplastina plasmática. A fig. 2 dá uma idéia de como se processam estas reações.

quando ativada dá origem à enzima proteolítica conhecida como fibrinolisisina ou plasmina. Esta terá então de agir sobre a fibrina destruindo.

A ativação do plasminogênio se dá por intermédio do proativador — normalmente uma substância inativa — quando modificada pela ação de determinadas enzimas ativadoras (estreptoquinase, estafiloquinase, etc...) Os ativadores presentes nos tecidos não necessitam contudo de proativadores e agem sobre a profibrinolisisina ou plasminogênio (fig. 3). (12,13)

FIGURA 3

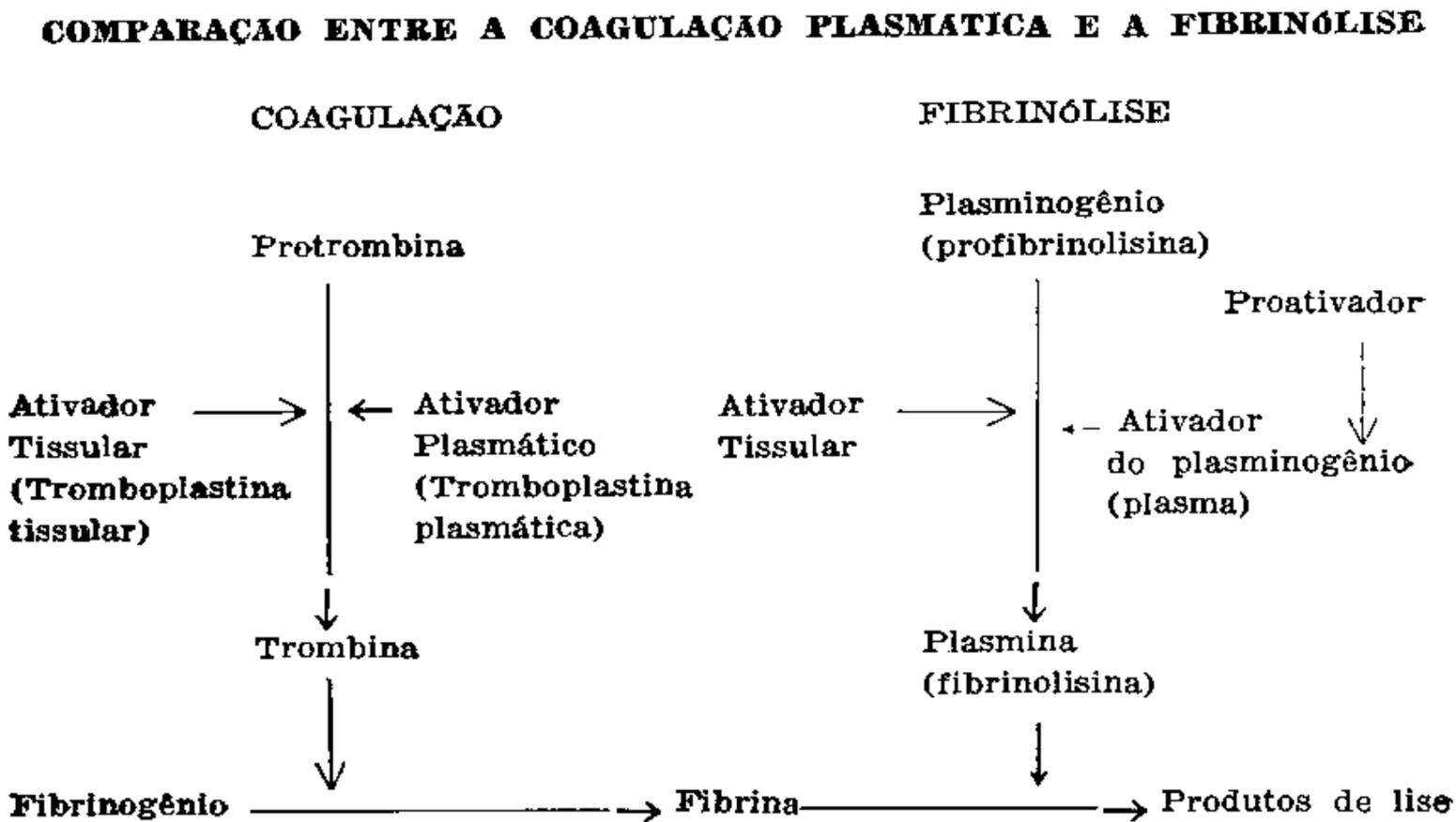
MECANISMO DA FIBRINOLISE



Por outro lado, há também no plasma uma substância inibidora denominada antiplasmina, extremamente importante, e a quem cabe neutralizar qualquer quantidade de fibrinolisisina em excesso que venha a se formar no sangue circulante. Tôda vez que houver a digestão defeituosa da fibrinolisisina ou a antiplasmina estiver diminuída, seja qual fôr o mecanismo, a fibrinolisisina em excesso ficará livre e pode atacar muitas proteínas. Entre estas, além da fibrina, situam-se os fatores plasmáticos da coagulação: fibrinogênio, fator V, protrombina, fator VIII e fator IX por ordem decrescente de sensibilidade respectivamente. (14) Desta maneira, pode-se desencadear um estado hemorrágico grave. Convém também acentuar que grande parte dos tecidos, principalmente pulmões, próstata e útero, são ricos em poderosos ativadores os quais entrando na circulação podem dar origem a fibrinólise excessiva e originar também hemorragias abundantes. (15)

O sistema fibrinolítico é muito semelhante à coagulação plasmática. Assim é que a fibrinolisisina corresponderia à trombina, a profibrinolisisina à protrombina, e ambos os sistemas seriam ativados tanto por ativadores tissulares como plasmáticos: o ativador tissular corresponderia à tromboplastina tissular extrínseca e o ativador do plasminogênio seria representado pela tromboplastina plasmática ou intrínseca. ⁽¹⁶⁾ O esquema abaixo (fig. 4) dá uma idéia desta analogia.

FIGURA 4



ANTICOAGULANTES

As substâncias anticoagulantes presentes no sangue podem ocorrer naturalmente, tais como a antitrombina e a heparina, ou então serem adquiridas tal como ocorre nas hemofilias, após o parto, e em associação com certas doenças (lupus eritematoso, por exemplo). Até o momento foram descritos seis tipos de antitrombina, sendo que a antitrombina I seria a própria fibrina. ⁽¹⁷⁾

Os anticoagulantes adquiridos geralmente inibem um dos fatores plasmáticos. Os mais comuns são aqueles encontrados nas hemofilias após um grande número de transfusões (contra os fatores VIII e IX), nos pós-parto (anti fator VIII) e no Lupus Eritematoso. Os anticoagulantes circulantes presentes no Lupus geralmente impedem a conversão da protrombina em trombina. ⁽¹⁸⁾

A presença de heparina em excesso no sangue circulante tem sido descrita em alguns casos. A administração de

sulfato de protamina costuma diminuir consideravelmente a síndrome hemorrágica produzida pela heparina.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os fatores responsáveis pelas hemorragias no pré e pós-operatório ou mesmo durante o ato cirúrgico podem ser reunidos em 3 grupos: 1. Consumo dos fatores da coagulação e das plaquetas. 2. Diluição dos elementos hemostáticos por transfusão maciças de sangue estocado. 3. Destruição dos fatores da coagulação e coágulos de fibrina por fibrinólise excessiva.

1. *Consumo* — Em determinadas condições, graves hemorragias podem aparecer devido a um estado de coagulação exagerada e disseminada por toda a rede vascular. Existe um consumo exagerado de determinados fatores plasmáticos tais como a protrombina, fator VIII, fator V, fibrinogênio, plaquetas, etc... Como resultado forma-se fibrina em quantidades insuficientes e um tampão hemostático defeituoso, originando então a hemorragia. A este estado hemorrágico denomina-se síndrome de coagulação intravascular aguda. ⁽¹⁰⁾

2. *Diluição* — Embora não muito comum, as transfusões maciças de sangue estocado podem acarretar distúrbios hemostáticos no doente cirúrgico. O sangue geralmente utilizado é pobre em plaquetas, fator VIII e V. Como o sangue do doente foi substituído pelo sangue estocado, hemorragias podem aparecer pela baixa dos fatores acima mencionados. ⁽²⁰⁾

3. *Destruição* — Às vezes, grandes quantidades de plasmina podem aparecer na circulação levando a um estado de fibrinólise excessiva, com a conseqüente dissolução do tampão hemostático de fibrina e a destruição de fatores plasmáticos. Instala-se assim uma síndrome hemorrágica. A fibrinólise aumentada é comum nas operações dos pulmões, próstata e útero. ⁽²¹⁾

As síndromes hemorrágicas comumente encontradas no pré ou pós-operatório são geralmente decorrentes das alterações acima mencionadas, isoladas ou em associação.

As principais síndromes são:

1. Defibrinação obstétrica
2. Reações hemolíticas transfusionais
3. Penetração de substâncias tissulares na circulação
4. Hipotensão aguda
5. Transfusões maciças

1. *Defibrinação obstétrica* — A defibrinação obstétrica é uma síndrome hemorrágica por coagulação intravascular aguda. Ocorre nas mulheres grávidas, principalmente na separação prematura da placenta, embolia de líquido amniótico, aborto retido etc... (22,23) Esta síndrome caracteriza-se por uma diminuição acentuada do fibrinogênio plasmático e dos patôres V, VIII, protrombina e plaquetas. A fibrinólise excessiva também está presente. (24)

2. *Reações hemolíticas transfusionais* — Quando a síndrome hemorrágica sobrevém no decurso de uma reação hemolítica por transfusão de sangue incompatível, o mecanismo é geralmente por coagulação intravascular aguda. (25) O prognóstico, via de regra, é grave. (26) Muito provavelmente durante a hemólise aguda os eritrócitos liberam material tromboplástico que inicia o processo de coagulação. Há o consumo exagerado dos fatores plasmáticos e instala-se a hemorragia. Quando o paciente está sob o efeito da anestesia não é fácil o diagnóstico de transfusão incompatível. Deve-se tê-la em mente, porém, quando se instala uma hemorragia aguda.

3. *Penetração de substâncias tissulares na circulação* — Em determinados tipos de operações é comum encontrar-se hemorragias súbitas, tais como as dos pulmões, próstata, útero, etc... (27) Isto porque estes tecidos são ricos em ativadores do plasminogênio, que penetrando na circulação desencadeiam o fenômeno de fibrinólise. Além disso, substâncias tromboplásticas também podem ter acesso à circulação e iniciarem uma coagulação intravascular aguda, tal como acontece, às vezes, em diversos tipos de neoplasia. (28,29)

4. *Hipotensão aguda* — Não é raro o aparecimento de uma síndrome hemorrágica após uma hipotensão aguda, como por exemplo na parada cardíaca. A hemorragia é geralmente por uma fibrinólise excessiva, embora o mecanismo seja obscuro. (30) Nos casos de hipotensão que se seguem ao choque hemorrágico, a hemorragia quando sobrevém é conseqüentes a um estado de hipercoagulabilidade e coagulação intravascular aguda. (31)

5. *Transfusões maciças* — O sangue estocado é pobre em fatores V, VIII e plaquetas. (32) Quando um doente recebe além de 8 transfusões de sangue em curto espaço de tempo, uma síndrome hemorrágica poderá aparecer, principalmente nos casos onde houver comprometimento hepático. Sempre que as transfusões forem além de 8 é conveniente administrar 1 frasco de sangue fresco para cada 4 unidades de sangue estocado.

Finalmente deve-se mencionar as síndromes hemorrágicas que por vezes aparecem na cirurgia cardíaca quando se usa a circulação extracorpórea. As causas mais comuns destas hemorragias são: neutralização inadequada da heparina, ativação do sistema fibrinolítico, e coagulação intravascular aguda.

SUMMARY

COAGULATION AND HEMOSTASYS

The physiology of hemostasis is reviewed, stressing the several mechanisms that interfere with normal blood coagulation, during the several phases of this process.

Plasmatic coagulation and fibrinolysis are very similar clinically but have to be differentiated; also the anticoagulating substances present in normal and pathologic conditions have to be accounted for.

The factors responsible for hemorrhagic syndromes before, during and after surgery are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Shulman, L. — Vascular Factors in Hemostasis. *Ann. Rev. Med.* 14:339, 1963.
2. Quick, A. J. — Hemorrhagic Diseases and Thrombosis. 2nd. ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1966.
3. Spaet, T. H., and Zucker, M. B. — Mechanism of platelet plug formation and role of adenosine diphosphate. *Amer. J. Physiol.* 206:1267, 1964.
4. Ratnoff, O. D. — The Blood Clotting Mechanism and its Disorders. *Disease-A-Month*, Nov., 1965.
5. Spaet, T. H. — The Platelet in Hemostasis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 115:31, 1964.
6. Waaler, B. A. — Contact activation in intrinsic blood clotting system. *Scandinav J. Clin. & Lab. Investigation*, 11 (Supp. 37): 1, 1959.
7. Bergsagel, D. E. — Viscous metamorphosis of platelets: morphological platelets changes induced by intermediate product of blood thromboplastin formation. *Brit. J. Haemat.* 2:130, 1956.
8. Bergsagel, D. E., and Hougie, C. — Intermediate stages in formation of blood thromboplastin. *Brit. J. Haemat.* 2:113, 1956.
9. Marcus, A. J., Ullman, H. L., Safier, L. B., and Ballard, H. S. — Platelet phosphatides: their fatty acid and aldehyde composition and activity in different clotting systems. *J. Clin. Investigation*, 41:2198, 1962.
10. Papahadjopoulos, D., Hougie, C., and Hanahan, D. J. — Influence of surface charge of phospholipids on their clot-promoting activity. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 111:412, 1962.
11. Lorand, L., and Jacobsen, A. — Studies on polymerization of fibrin: role of globulin fibrin-stabilizing factor. *J. Biol. Chem.* 230:421, 1958.
12. Biggs, Rosemary & MacFarlane, R. G. — Human Blood Coagulation and its Disorders. 3rd. ed., Oxford: Blackwell, 1962.
13. MacFarlane, R. C. — The Development of Ideas on Fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.* 20:173, 1964.
14. Koller, F. — Intravascular Clotting and Spontaneous Fibrinolysis. *Acta Haemat.* 31:239, 1964.

15. Sherry, S., Fletcher, A. P., and Alkjaersig, N. — Fibrinolytic Bleeding and its Control. *Am. Heart J.* 67:425, 1964.
16. Stafford, J. L. — Fibrinolysis and Intrinsic Haemostasis. *Brit. Med. Bull.* 20:179, 1964.
17. Margolius, A. Jr., Jackson, D. P., and Ratnof, O. D. — Circulating anti-coagulants: study of 40 cases and review of literature. *Medicine* 40:145, 1961.
18. Hougie, C., Wilkens, R. F., and Yin, E. T. — Circulating anticoagulants in lupus erythematosus. *Clin. Research* 11:103, January, 1963.
19. Penick, G. D., Roberts, H. P., Webster, W. P., and Brinkhous, K. M. — Hemorrhagic states secondary to intravascular clotting. *Arch. Path.* 66:708, 1958.
20. Goldstein, R., Bunker, J. P., and McGovern, J. J. — Effect of storage of whole blood and anti-coagulants upon certain coagulation factors. In *N. Y. Acad. Sci. Conf. on Bleeding in the Surgical Patient*. New York, 1963.
21. Sherry, S., Fletcher, A. P., and Alkjaersig, N. — Fibrinolytic bleeding and its management. In *N. Y. Acad. Sci. Conf. on Bleeding in the Surgical Patient*. New York, 1963.
22. Shneider, C. L. — Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. *Surg. Gynec. Obstet.* 92:27, 1951.
23. Ratnoff, O. D., Pritchard, J. A., and Colopy, J. E. — Hemorrhagic States during pregnancy. *New Engl. J. Med.* 253:63 and 97, 1955.
24. Sharp, A. A., Howie, B., Biggs, R., and Methuen, D. T. — Defibrination Syndrome in pregnancy: Value of various diagnostic tests. *Lancet* 2:1309, 1958.
25. Krowans, J. R., Jackson, D. P., Conley, C. L., and Hartmann, R. C. — Hemorrhagic disorder accompanying hemolytic transfusion reactions in man. *Blood* 12:834, 1957.
26. Friesen, S. A., Harsha, W. N., and Mc Croskey, C. H. — Massive generalized wound bleeding during operation with clinical and experimental evidence of blood transfusion reaction. *Surgery* 32:620, 1952.
27. Dillard, A. H. C. and Chanutin, A. — Protease and antiprotease of plasmas of patients with cancer and other diseases. *Cancer Res.* 9:665, 1949.
28. Frick, P. G. — Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenemia in metastatic cancer. *Acta Haemat.* 16:11, 1956.
29. Rapaport, S. I., and Chapman, C. G. — Co-existent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in a patient with prostatic carcinoma. *Amer. J. Med.* 27:144, 1959.
30. Kwaan, H. C., and McFadzean, A. J. S. — Plasma fibrinolytic activity induced by ischemia. *Clin. Scie* 15:245, 1956.
31. Turpini, R., and Stefanini, M. — Nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock. *J. Clin. Invest.* 38:53, 1959.
32. Schmidt, P. J., Peden, J. C., Brecher, G., and Baranovsky, A. — Thrombocytopenia and bleeding tendency after extra-corporeal circulation. *New Engl. J. Med.* 265:1181, 1961.