

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

1) Descrever a cascata de coagulação (hemostasia primária e secundária)

1) Introdução

- O mecanismo hemostático inclui três processos básicos: hemostasia primária, coagulação (hemostasia secundária) e fibrinólise, que apresentam como principal função **manter a fluidez necessária do sangue**, sem que ocorra extravasamento do fluido intravascular nem obstrução desse devido a presença de trombos.
- Antes de tudo, é importante introduzir alguns conceitos básicos:
 - Coagulação: processo que leva a formação de fibrina
 - Hemostasia: refere-se à coagulação fisiológica que ocorre em resposta ao dano vascular
 - Trombose: processo de coagulação patológica com formação de um coágulo localizado, que pode levar a oclusão do vaso
 - Fibrinólise: processo de diluição do coágulo
- A coagulação é um processo complexo, que envolve **proteínas plasmáticas, células e íons**.
 - Proteínas: serinoproteases e cofatores
 - Serinoproteases: podem ser comparadas as **proteases digestivas**, pois é necessária a conversão de sua forma inativa (zimogênio) para ativa através de lise parcial (fatores de coagulação).
 - Células: plaquetas, endotélio, células sanguíneas
 - As células são essenciais, visto que sua membrana oferece superfície fosfolipídica para ancoramento de proteínas e amplificação da coagulação, quando na presença de **íons cálcio**
 - Portanto, são fundamentais para a **propagação do processo de coagulação**.
 - Íons: cálcio
- A regulação da coagulação ocorre em três vias:
 - Proteína C
 - Antitrombina
 - Inibidor da via do fator tecidual

2) Hemostasia Primária (formação de trombo plaquetário)

- É o processo inicial de coagulação, desencadeado imediatamente após a lesão vascular – “**estanca o sangramento**”
- Ocorre **quando ocorre lesão vascular ou intenso estímulo por citocinas inflamatórias**, há exposição de elementos da matriz extracelular que compõe o subendotélio e o fator tecidual, gerando o início da formação de um trombo
- É marcado por:
 - Vasoconstrição

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Alteração da permeabilidade vascular (edema – “tamponamento natural”)
- Vasodilatação de vasos periféricos (redirecionamento de fluxo)
- O endotélio é um importante participante nesse processo hemostático, pois é responsável pela secreção de substâncias vasodilatadoras (PGI₂) e é responsável por evitar a trombogênese intravascular. Portanto, **alterações funcionais e anatômicas do endotélio** aumentam o risco da ocorrência de trombos.
 - Deve-se ter noção de que é uma estrutura metabolicamente ativa, regulando o tônus vascular e garantindo uma superfície antitrombótica para o fluxo sanguíneo quando **intactas**. Quando **lesadas**, passam a ter função **procoagulante**.
 - Quando íntegra, atua secretando fatores como **óxido nítrico** e **PGI₂** (vasodilatadores e inibidores da função plaquetária), expressa **glicosaminoglicanos** (inibidores de serinoproteases), ativam a **proteína C** através da **trombomodulina** (anticoagulante natural sintetizado no fígado) e secreta **inibidor da via do fator tecidual** (impede início da coagulação).
 - Também apresentam papel **essencial na fibrinólise**, por sintetizar o t-PA, que, como será explicado no final do objetivo, lisa o coágulo, assim como o PAI-1, fator que inibe o t-PA e permite o processo.
- As plaquetas são o protagonista da hemostasia. São estruturas morfolologicamente simples porém funcionalmente complexas.
 - Apresentam em seu interior grânulos, e sua membrana é repleta de glicoproteínas, as quais funcionam como receptoras para proteínas de adesão, atuando em diversas etapas da função plaquetária
- Na hemostasia primária há o início da ativação plaquetária, o que predispõe sua agregação e formação de uma superfície adequada para o processo de coagulação sanguínea.
 - A ativação plaquetária leva a exposição de fosfolípidos carregados negativamente no interior da sua membrana, o que permite a associação e interação de diversos fatores de coagulação.
 - A ativação leva a liberação do conteúdo dos seus grânulos alfa (proteína – fatores de coagulação, adesão e receptores) e densos: ADP, ATP, serotonina, cálcio...
 - **ATENÇÃO!** O conteúdo desses grânulos exerce uma função que vai muito além da mera hemóstase, contendo também fatores pró-angiogênicos e inflamatórios.
 - Para ocorrer adequadamente, a **agregação plaquetária necessita do Fator De Von Willebrand**, o qual liga-se a GP Ib, alinhando o esqueleto da plaqueta ao fluxo sanguíneo, impedindo com que esse “leve” a plaqueta junto (regiões de *sheer stress*). Em regiões de baixo fluxo sanguíneo, a ligação com esse fator não é necessária para que a plaqueta forme o trombo.
 - Após aderidas ao endotélio, as plaquetas passam a **recrutar** mais plaquetas para o local da lesão, através da expressão de **GPIIb/IIIa em sua superfície**, ligando as plaquetas umas as outras através de pontes de fibrinogênio.

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Alguns agonistas secretados localmente podem levar a ativação das plaquetas: **trombina (muito potente – age através da clivagem de PAR)**, ADP, TxA₂, serotonina, colágeno e epinefrina, que agem através de interação com o receptor, através do mecanismo da **proteína G** (agh)
- Resumindo: **nesse primeiro momento, as plaquetas irão aderir ao subendotélio, serão ativadas e começarão a se agregar umas as outras, levando a formação de um trombo na parede do vaso.**

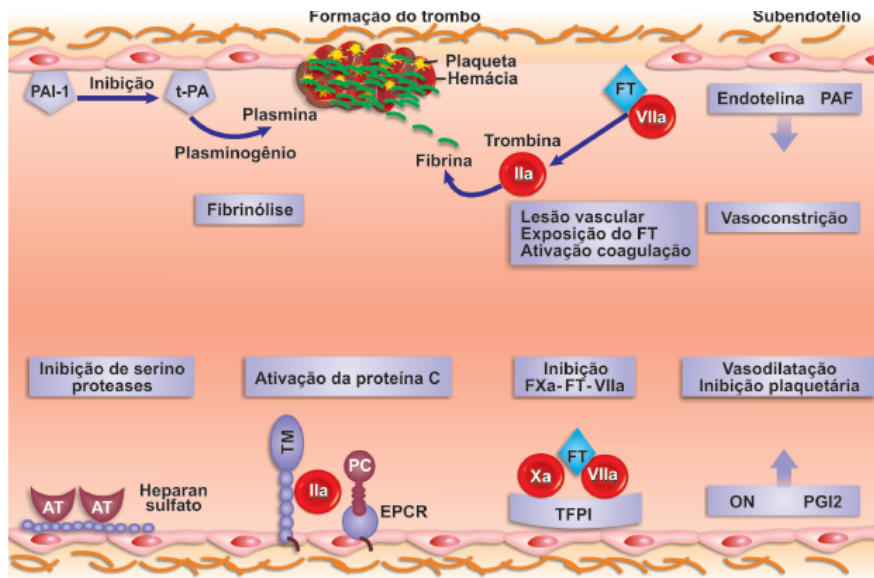
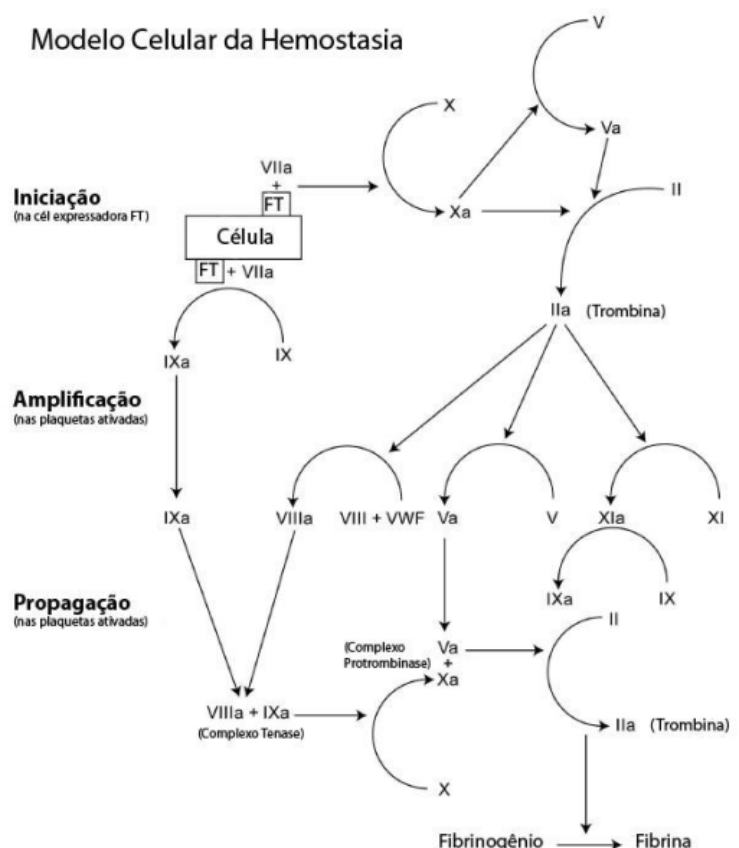


Figura 58.1 Inter-relações das células endoteliais na hemostasia. AT (Antitrombina), PC (Proteína C), TM (Trombomodulina), EPCR (Endothelial Protein C Receptor – Receptor Endotelial da Proteína C), TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor – Inibidor da Via do Fator Tecidual), FT (Fator Tecidual), ON (Óxido Nítrico), PGI₂ (Prostaciclina), PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor – Inibidor do Ativador de Plasminogênio), t-PA (tissue Plasminogen Activator – Ativador tecidual do Plasminogênio), PAF (Platelet Activating Factor – Fator de Ativação Plaquetária).

3) Hemostasia Secundária (Coagulação)

- A lesão endotelial leva a **exposição sanguínea** ao colágeno subendotelial, o qual apresenta substâncias como o FvW, que predispõe a adesão das plaquetas e sua consequente ativação – **evita o ressangramento (forma rede de fibrina)**
- A coagulação, “in a nutshell”, consiste na conversão de **fibrinogênio em fibrina**, por meio de uma enzima denominada **trombina**.
 - A liberação de fibrina se dá pela ativação dos fatores de coagulação, processo iniciado pelo endotélio e finalizado na superfície de plaquetas ativadas.
- Curiosidade: a numeração dos fatores se deu com base na sua ordem de



I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

descoberta, e não do ponto de interação com a cascata.

- O modelo baseado na **cascata de coagulação (intrínseco e extrínseco)** atualmente é considerado obsoleto devido a descobertas recentes.
- Atualmente, o modelo proposto é o da **cascata hemostática (modelo celular)**, que reconhece a existência de 03 fases sobrepostas: iniciação, amplificação e propagação.

a) Iniciação

- Ocorre em resposta ao dano vascular, que expõe o endotélio ao sangue, o qual contém células que **expressam fator tecidual** (é “mostrado” em situações de inflamação, lesão ou por interações químicas)
- Há a adesão de plaquetas ao local danificado por meio de diversas interações,
 - Uma dessas é **mediada pelo Fator de Von Willebrand (FvW)**, que interage com o colágeno e com a **glicoproteína Ib**, proteína presente na superfície plaquetária
 - Outra é mediada pela adesão ao colágeno pela **glicoproteína VI**, o que promove a ativação das **integrinas plaquetárias**, que mediam a adesão plaquetária.
- Paralelamente ao processo de adesão plaquetária, o fator tecidual do subendotélio, exposto devido ao dano, liga-se ao **fator de coagulação VII circulante no plasma**, exercendo tanto a função de cofator como receptor para esse.
 - O complexo ativado FT/FCVIIa irá atuar como ativador do fator IX e X
- O complexo supracitado age na ativação do **fator IX e X**
 - O fator Xa se liga ao fator Va (secretado pelas plaquetas) e **converte pequenas quantidades de protrombina em trombina**.
 - Essa quantidade inicial de trombina é ínfima, porém é suficiente para ativar os fatores V, VIII e XI, assim como receptores da superfície plaquetária, agindo como um **fator de feedback positivo** para a cascata.
- Resumidamente, o evento mais importante dessa etapa é a **ativação do fator X, que, juntamente ao fator V, consegue converter uma pequena quantidade de protrombina em trombina, a qual é essencial para a próxima fase.**

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado
Etapa de Iniciação

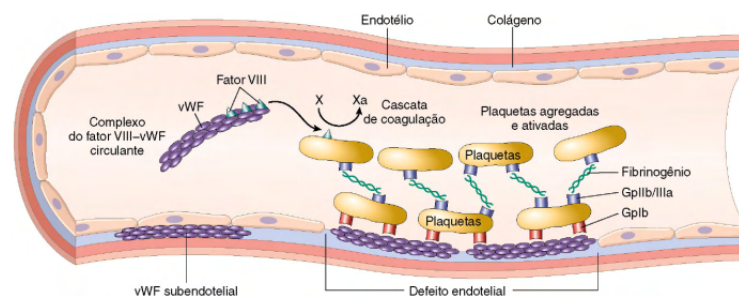
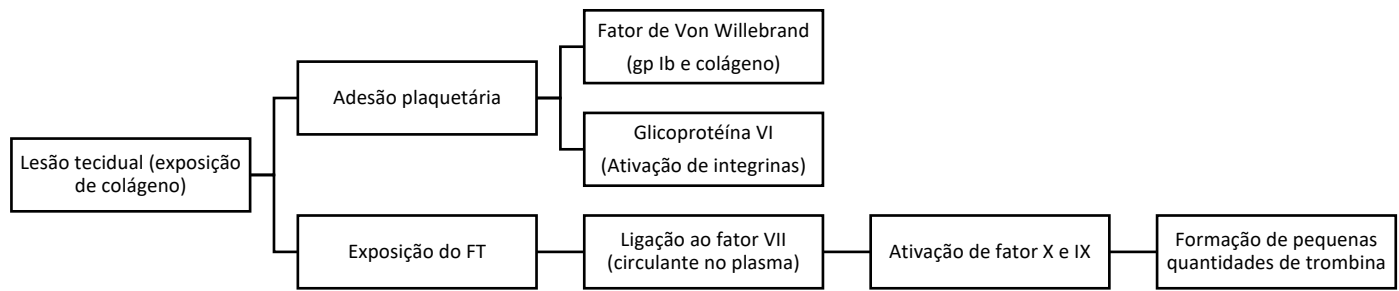


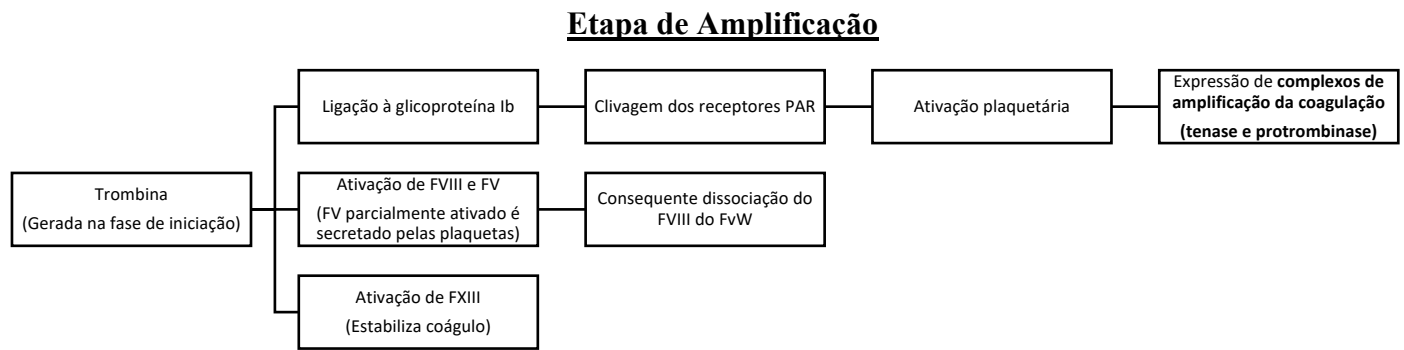
Figura 11-29 Estrutura e função do complexo do fator VIII – fator de Von Willebrand (vWF). O fator VIII e o vWF circulam na forma de um complexo. O vWF também pode ser encontrado na matriz subendotelial dos vasos sanguíneos normais. O fator VIII faz parte da cascata de coagulação ao ativar o fator X através do fator IX (não mostrado). O vWF provoca a adesão das plaquetas ao colágeno subendotelial, primariamente através do receptor plaquetário da glicoproteína Ib (GpIb).

b) Amplificação

- Ocorre devido ao efeito das pequenas quantidades de trombina geradas na etapa de iniciação sobre os receptores plaquetários e fatores da coagulação, por meio de diversas ações.
 - Uma dessas é a **ligação a Gp Ib**, que leva a alteração conformacional da trombina.
 - Tal alteração conformacional leva a clivagem dos **receptores ativadores de protease plaquetária (PAR)** pela trombina.
- A ligação trombina-PAR leva a um processo de sinalização em cascata, que resulta na **ativação plaquetária**
 - Mudanças no citoesqueleto (altera forma da plaqueta – passa a ter uma **forma com pseudópodes**)
 - Aumento da expressão de Fosfatidilserina (FS) – permite formação dos **complexos de amplificação da coagulação** (agregados de fatores, cofatores e íons na superfície plaquetária.
 - Degranulação plaquetária (leva a feedback positivo de ativação plaquetária – presença de FV): secreção de citocinas e mediadores locais (txA2 e ADP) que recrutam plaquetas adjacentes e levam a alterações no vaso sanguíneo, como vasoconstrição local..
- Nessa etapa, a trombina age principalmente através da ativação do FVIII e FV plaquetário ou FV plasmático ligado a plaquetas.
 - Leva a **dissociação do FVIII do FvW**

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Por fim, a etapa de amplificação leva a geração de plaquetas ativadas que possuem os fatores Va e VIIIa ligados na sua superfície.



c) Propaga o

- Essa fase   caracterizada pela **produ o de complexos tenases e protombinases que se agrupam na superfície de plaquetas ativadas** (limita a rea o a superfície plaquetária)
 - Tenase (“ten”): FVIIIa + FIXa
 - Protrombinase (“protrombina): FXa + FVa
- As plaquetas ativadas juntamente com os cofatores Va e VIIa ligados em sua superfície funcionam como **plataformas para o ancoramento de proteínas e forma o de complexos de amplifica o**.
 - O fator IXa, formado durante a etapa de inicia o,   essencial para a forma o de fibrina
 - Liga-se ao FVIII, ocorre a forma o do **complexo tenase**, que ativa o FX na superfície da plaqueta, que se liga com o FVa, levando a forma o do **complexo protrombinase**, capaz de converter protrombina em trombina.
 - A trombina cliva o fibrinogênio, convertendo-o em **mon meros de fibrina**, os quais se agregam, formando agregados de hemácias e leucócitos – **plug vermelho (circula o venosa)** – ou agregados exclusivamente de plaquetas – **plug branco (circula o arterial)**. O fator VIII também   sensibilizado pela molécula e atua na estabiliza o do trombo.
- A **trombina** também exerce papel essencial nessa etapa do processo:
 - Ativa o FXIII, que auxilia a estabilizar a estrutura do coágulo
 - Ativa o FXI, o qual ativa o FIX e leva a um feedback positivo pela gera o de FXa

d) Fibrinólise

-   o **processo de destrui o do coágulo pelo sistema fibrinolítico**
 - Em condi oes fisiológicas, encontra-se em equilíbrio com a coagula o
-   desencadeado pela **libera o de ativador tecidual do plasminog nio** pelo endotélio que circunda a área da lesão.

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Processo iniciado quando o **plasminogênio (Pg)** se adere ao coágulo e é convertido em **plasmina**, o principal mediador da fibrinólise, através da ação do **ativador de plasminogênio tecidual (tPa)**, liberado pelo endotélio vascular.
 - Esse é um processo que se amplifica após ativado
 - Trombina age como cofator para conversão em plasmina
 - Lise de trombina expõe sítios adicionais para ligação de plasmina e tPA
- É importante ressaltar que esse é um processo extremamente regulado, por meio de fatores secretados tanto pelo endotélio vascular quanto as plaquetas, como o **PAI-1**, que age inibindo o t-PA.
- A **antiplasmina** liga-se a plasmina e impede o aparecimento de fibrinólise generalizada. Em condições fisiológicas, encontra-se em concentrações até 10x maior que a plasmina.

4) Regulação da Coagulação

- É feito por anticoagulantes específicos, que contém e inibem o sistema de coagulação.
 - Inibidor da via do fator tecidual (TFPI)
 - Produzido pela célula endotelial
 - **Age na etapa de iniciação**, impedindo a formação do complexo FT/FVIIa
 - Proteína C }
○ Proteína S }

Agem degradando os fatores Va e VIIIa, necessários para sustentar a formação de trombina na coagulação. Dependem da Vitamina K para exercer sua função.

 - Antitrombina III
 - **É o maior inibidor dos fatores de coagulação**
 - Controla as fases de amplificação e propagação
 - Sua ação é potencializada pela heparina, presente nas células endoteliais.
- Além disso, a **célula endotelial** apresenta um papel essencial nesse processo, visto que quando ativada, inibe tanto a hemóstase primária (NO e PGI2) quanto a secundária (Proteínas supracitadas)!

Outras funções da APC

A APC também exerce atividade antiinflamatória, atividade citoprotetora e proteção endotelial, atua também com papel fundamental na prevenção da inflamação e trombose microvascular que ocorrem após contato com endotoxinas.

A proteína C ativada humana recombinante administrada por via intravenosa diminui significativamente a mortalidade em pacientes com sepse

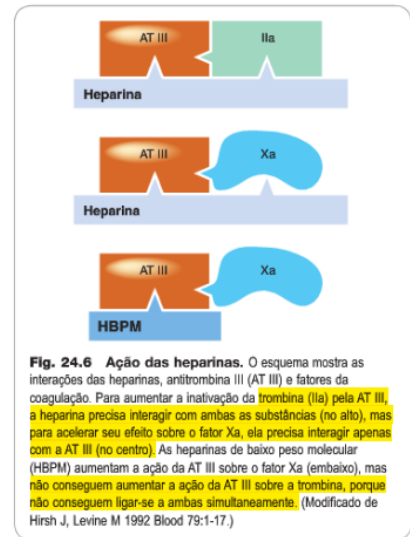
2) Estudar os principais anticoagulantes

- Fármacos anticoagulantes são aqueles utilizados para modificar a cascata, seja quando existe defeito na coagulação ou quando há coagulação indesejada.

1) Heparinas

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

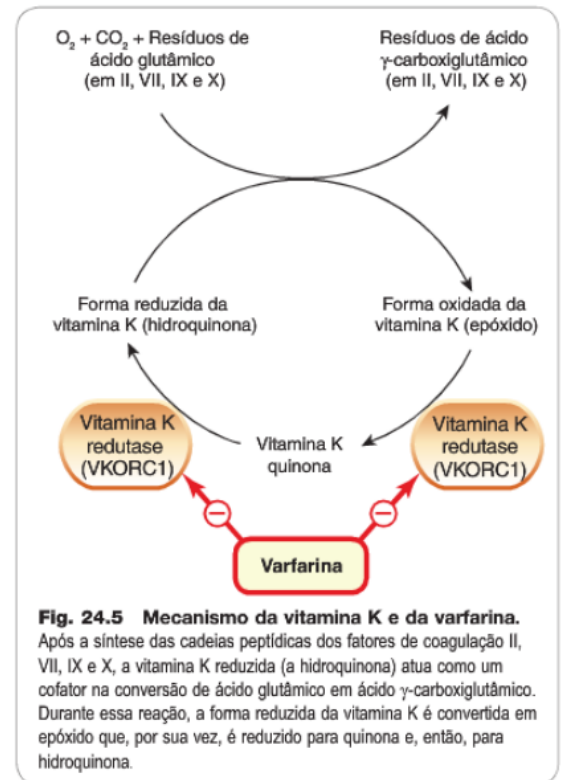
- Corresponde a uma família de mucopolissacarídeos, os quais estão presentes fisiologicamente nos grânulos dos mastócitos.
- Apresenta diversas apresentações comerciais, com diferentes potências. Uma dessas são as **heparinas de baixo peso molecular**, fármacos cada vez mais utilizados no lugar da heparina não fracionada.
- Esses fármacos **umentam a eficácia a antitrombina III**, forte inibidor de trombina, através de alterações conformacionais que levam a um incremento na afinidade da ATIII pela trombina.
 - Enquanto a heparina consegue se ligar tanto a ATIII quanto a trombina, a heparina de baixo peso molecular consegue apenas se ligar a ATIII, efeito que, em compensação, aumenta a ação da ATIII no fator Xa
- Heparina: É administrada por **via intravenosa ou subcutânea**, visto que não é uma molécula passível de absorção intestinal.
 - Apresenta **ação imediata após administração IV**.
 - Eliminada em 40-90 minutos
 - Deve haver monitoração frequente do TTPA
- Heparina de baixo peso molecular: administrada por **via subcutânea**
 - Eliminadas preferencialmente por via renal (não usar em pacientes com IRA)
 - Não necessitam de exames de rotina para ajuste de dose, portanto, os pacientes podem ser orientados em como utilizá-las no domicílio
- Os principais efeitos colaterais são:
 - Hemorragia
 - Trombose – trombocitopenia induzida pela heparina (relevante quando 2-14 dias após o tto)
 - Mecanismo imunológico: lesão da plaqueta e do endotélio (CIVD)
 - Osteoporose (tratamento prolongado)
 - Hipoaldosteronismo
 - Reações de hipersensibilidade



2) Varfina (Antagonista da Vit K)

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- É um **anticoagulante oral**, medicamento de escolha para tratamento e prevenção de doença tromboembólica.
- Requer exames hematológicos constantes para individualização da dose e apresentam uma baixa margem de segurança.
- Interferem na **formação dos fatores II, VII, IX e X**, através da inibição da VKORC1 (inibição competitiva com a vitamina K epóxido)
 - O gene que determina essa enzima é pleomórfico, o que explica a variabilidade individual na resposta ao tratamento com esse medicamento.
- **Seu efeito não é instantâneo, pois interfere na formação dos fatores de coagulação. Esse será apenas efetivo após a degradação dos FC pré-formados, o que pode demorar até 60 horas.**
 - Seu pico de ação farmacológica ocorre **48 horas após sua administração**
 - Seu efeito no TP inicia-se após 16 horas e pode durar até 5 dias.
- É absorvida eficientemente pela mucosa intestinal, circulando no sangue acoplada à albumina plasmática.
- **ATENÇÃO!** É um medicamento teratogênico e que aumenta o risco de hemorragia intracraniana no feto durante o parto., portanto, não pode ser utilizado durante a gestação.
 - Acredita-se que a teratogenese está relacionado a ligação com a proteína osteocalcina (secretada por osteoblastos e tem um papel na mineralização e homeostase de íons de cálcio no organismo) dependente de vitamina K
- É um medicamento de uso complicado, visto que seu efeito é sentido dias após sua administração e a intensidade desse varia entre indivíduos (superdosagem pode levar a hemorragia).
- Seus principais efeitos colaterais são:
 - Hemorragia (intestinal ou cerebral)
 - Teratogenia
 - Hepatotoxicidade
 - Necrose de tecidos moles
 - Inibição da proteína C: estado pró-coagulante no início do tto
 - Efeito grave!
 - Para evitá-lo: administração junto com a heparina.



I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Doença hepática: reduz a síntese de fatores de coagulação
- Fármacos: inibidores do metabolismo hepático de fármacos (metronidazol e ciprofloxacino), inibidores da função plaquetária (aspirina e AINES), inibidores da redução de vitamina K (cefalosporinas), redutores da disponibilidade de vitamina K (ATB que afetam a flora intestinal – sulfonamidas)

Fatores que diminuem o efeito dos anticoagulantes orais

- Hipotireoidismo/Estado fisiológico: a resposta a esse medicamento reduz em condições nas quais há o aumento na síntese de fatores de coagulação.
- Fármacos: vitamina K, indutores de P450 hepáticas (aumentam degradação da varfarina)

3) Aspirina

- Utilizado para **tromboprofilaxia** em indivíduos com **alto risco cardiovascular**, em que o risco de trombo supera o risco de sangramento por efeito adverso.
- Quando em **baixas doses**, inibe a síntese de tromboxano A₂ plaquetário, por se **ligar irreversivelmente no sítio ativo da COX-1**.
 - Por serem células anucleadas, não são capazes de sintetizar proteínas, portanto, a síntese de TXA₂ é recuperada apenas 7-10 dias depois da administração do medicamento.
 - Em baixas doses é seletivo para plaquetas devido a **eliminação pré-sistêmica**.

4) Dipiridamol

- Inibe a **agregação plaquetária**, através de vários mecanismos, como inibição da síntese de TXA₂ e bloqueio da captação de adenosina pelas hemácias.
- Seus principais efeitos colaterais são:
 - Tontura
 - Cefaleia
 - Distúrbios do TGI

5) Tienopiridinas (clopidogrel)

- É mais eficaz que a aspirina no tto para IAM, AVC isquêmico ou morte vascular.
 - Geralmente, devido ao elevado custo, é reservada para pacientes intolerantes à aspirina.
- Inibem a agregação plaquetária induzida por ADP através de inibição irreversível dos receptores P₂Y.
- É administrado por VO.
- É um pró-fármaco, sendo necessária a sua conversão em forma ativa pelo fígado (potencial para interação com outros fármacos, como o **omeprazol** – competição por CYP)
- Seus principais efeitos colaterais são:
 - Dispepsia

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Rash
- Diarreia

6) Antagonistas do receptor da glicoproteína IIB/IIIA

- **Inibem todas as vias de ativação plaquetária** (todas convergem para esses receptores gp)
 - Essas glicoproteínas mediam a ligação entre as plaquetas, utilizando o fibrinogênio como “ponte” entre elas.
 - Quando ativados, sofrem uma alteração em sua forma, a qual permite a ligação mais forte desses com o fibrinogênio circulante.
- Correspondem a anticorpos contra esse receptor (abciximabe) ou peptídeos que irão competir pela ligação com esses receptores (tirofibana e eptifibatida)

7) Fármacos fibrinolíticos

- Fármacos frequentemente utilizados para abrir artérias ocluídas, principalmente em pacientes com IAM.

3) Relatar a fisiopatologia dos distúrbios de coagulação

- As alterações da hemostasia podem ser divididas em: **congênitas ou adquiridas**

1) Alterações Congênitas

- Hemofilia Clássica: gerada pela deficiência de fator VIII, o que prejudica a formação da trombina. É a coagulopatia congênita mais comum, sendo diagnosticada pela determinação da atividade plasmática do fator VIII.
- Hemofilia B: gerada pela deficiência do fator IX
- Doença de Von Willebrand: gerada pela deficiência de FvW, sendo a única dentre as aqui citadas com **caráter hereditário dominante**, afetando tanto a hemostasia primária (adesão de plaquetas) quanto a secundária (regula a liberação de FVIII)

2) Alterações Adquiridas

- Politransusão: ocorre quando há distúrbios na coagulação devido a necessidade de acumular um grande volume de sangue para correção de hipovolemia (plaquetopenia dilucional)
- Drogas: como a heparina, que se liga a ATIII e impede processo de coagulação (seu antídoto é a **protamina**)

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Doenças hepáticas: ocorre plaquetopenia devido ao sequestro por hiperesplenismo e redução da síntese dos fatores de coagulação. Além disso, pode haver deficiência de vitamina K devido a má absorção pela secreção inadequada de sais biliares na luz intestinal
- CIVD: estado caracterizado por um “paradoxo”, no qual a hemorragia e a trombose ocorrem simultaneamente, pois há a conversão de fibrinogênio, consumo de FV e FVIII, desenvolvimento de plaquetopenia e ativação do sistema fibrinolítico.

4) Conhecer e interpretar os exames relacionados ao estudo da hemostasia

- A avaliação laboratorial do paciente com manifestações hemorrágicas tem início por testes de *screening*, os quais irão detectar alterações na hemostasia primária e secundária. Caso verificadas alterações, podem ser pedidos outros exames, mais específicos.

1) Coagulograma (análise de rotina)

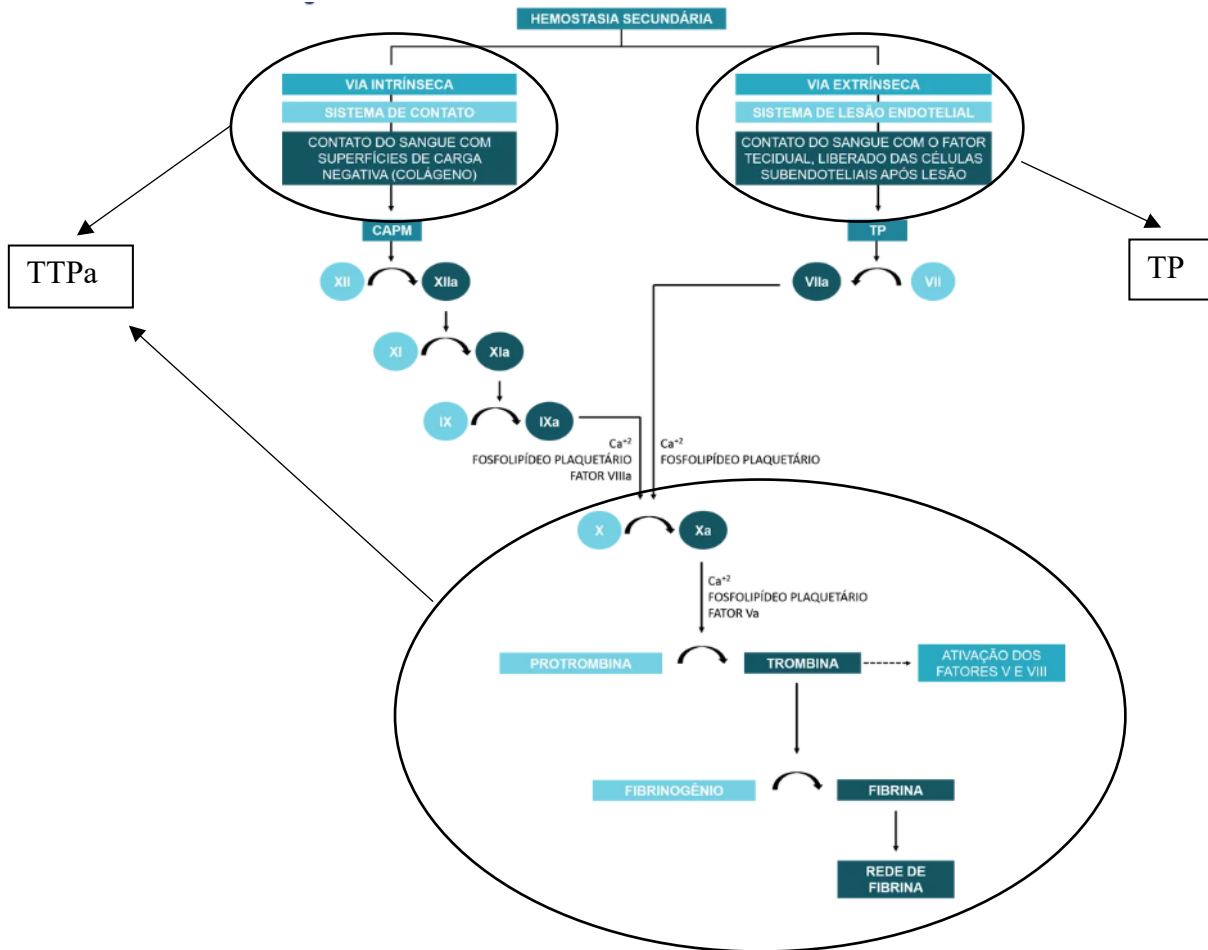
- Contagem de plaquetas: análise quantitativa das plaquetas, podendo oferecer também dados acerca do volume dessas (VPM – quando elevado pode levar a uma falsa plaquetopenia no hemograma)
 - Plaquetopenia < 150.000/mm³
 - Agregação plaquetária: é feita através da adição de agentes estimuladores da agregação, como ADP, adrenalina e colágeno.
 - **Avalia defeitos funcionais na plaqueta**
 - Tempo de protrombina (TP): é realizado pela adição de fosfolípidios (tromboplastina/fator tecidual) à amostra de sangue sem plaquetas, sendo cronometrado o tempo de formação de coágulos.
 - **O tempo normal oscila entre 60 a 110 segundos**
 - Avalia, principalmente, os seguintes fatores de coagulação:
 - Fator VII
 - Fator X
 - Fator V
 - Protrombina
 - Fibrinogênio
- Todos esses fatores são dependentes de Vitamina K! (Monitoramento) –
via extrínseca da coagulação.
- É medida pela **razão de normatização internacional**, correspondente à razão entre o tempo em segundos até a formação do coágulo em pacientes e o tempo médio de controles normais, em segundos, até a formação do coágulo.
 - Utilizado para **análise da Varfarina**
- Tempo de tromboplastina Parcial Ativado (TTPa): é realizada através de uma mistura entre o plasma do paciente, fosfolípidios de membrana e superfícies carregadas negativamente. Avalia todos os fatores de coagulação **da via intrínseca e da via comum**
 - Normalmente, o tempo está entre 90 e 120 segundos

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

○ Estudo da heparina

- Tempo de trombina: é realizado através da adição de trombina ao plasma do paciente para avaliar o tempo de formação do coágulo.

○ Define se o fibrinogênio está funcionalmente normal



2) Outros Exames

- Tempo de lise de euglobinas: consiste na adição do plasma do paciente à trombina, sendo avaliado o período até dissolução do coágulo. Avalia alterações no sistema fibrinolítico.
- Dosagem de fibrinogênio: é autoexplicativo
- Dosagem de fatores: feita quando há a suspeita de uma deficiência específica de um fator de coagulação, baseado nas provas de coagulação inicial.
- Dosagem do FvW: avalia hemostasia primária (importante para agregação das plaquetas) e secundária (importante para ligação com FVII).
- Dosagem de D-Dímeros: são moléculas formadas após a degradação do coágulo por parte da plasmina. Quando presentes, indicam o funcionamento adequado da trombólise.

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Tempo de Sangramento de Duke: corresponde à duração de uma pequena hemorragia quando uma incisão padronizada é praticada na pele. O teste fornece dados relativos a função e números de plaquetas, bem como da resposta da parede capilar à lesão
 - **O resultado normal é menor do que 03 minutos.**
 - Está aumentado na: resposta vascular alterada, plaquetopenia e disfunção plaquetária.
 - **Utilizada para avaliar a hemostasia primária** (função plaquetária)

3) Analisar a importância da história clínica, exame físico e histórico familiar no estudo da coagulopatias

- É possível estabelecer correlações entre o **tipo de sangramento** e a **alteração provável na hemostasia**
 - Hemostasia primária: sangramento cutâneo e mucoso (epistaxe, metrorragia, petéquias – pequena hemorragia)
 - Hemostasia secundária: sangramento parenquimatoso e articular (hematomas – acúmulo de sangue - , equimoses – sangramento subcutâneo por ruptura de capilares - e hemartroses)
- A caracterização do episódio de sangramento é de **extrema importância**, visto que indivíduos acometidos por coagulopatias raramente se queixam de sangramento excessivo (“acostumados”).
 - Histórico de sangramento excessivo (extração dentária ou pequenos cortes)
 - Histórico de equimoses espontâneas
 - Histórico de transfusão sanguínea
- Hemorragias na pele:
 - A caracterização de **hemorragias na pele** (extravasamento de células para tecido subcutâneo), se dá pela classificação (apesar de que geralmente são apelidadas de **púrpuras**) elucidada abaixo.
 - Petéquias: lesões avermelhadas puntiformes menores que 2mm
 - Púrpuras: lesões avermelhadas de 2mm a 1cm
 - Equimoses: lesões avermelhadas superiores a 1cm
 - É de extrema importância diferenciar essas lesões de eritemas, o que pode ser feito através da vitropressão, visto que nas púrpuras, o sangue irá “se espalhar” e a pele ficará de aspecto esbranquiçado, visto que as células já saíram do vaso.
 - Além disso, **algumas das púrpuras podem ser palpáveis devido a deposição de fibrina**, o que pode auxiliar no ddx. **Lesões desse tipo não relacionadas à trauma apresentam maior chance de serem patológicas.**
- Sangramento de mucosas:
 - Epistaxe: é o sangramento das narinas. Apresenta maior probabilidade de ser secundário a uma coagulopatia caso seja recorrente, piora com o passar da idade, se ocorre em ambas as narinas e se há sangramentos anormais em outras partes do corpo.

I Módulo 602 – Problema 01 I Thiago Almeida Hurtado

- Sangramento gengival: é sugestivo de coagulopatia quando espontâneo, crônico e acompanhado de lesões bolhosas hemorrágicas na mucosa bucal.
- Distúrbios hemorrágicos adquiridos
 - São, em sua maioria, secundários a doenças sistêmicas (hepatopatia, nefropatia, sd.cushing) e medicações (AINES, aspirinas, anticoagulantes e corticosteroides).
- **Sangramento excessivo pós-traumático ou após cirurgias** são extremamente sugestivos de coagulopatias subjacentes (deve-se sempre perguntar acerca da duração do sangramento, necessidade de tamponamento ou transfusão de hemocomponentes)
- **ATENÇÃO!** A pesquisa de histórico familiar é extremamente importante nessas doenças, visto que existem diversos distúrbios hemorrágicos congênitos autossômicos dominante (DvW, hemofilia)
- **ATENÇÃO!** O sangramento articular (leva ao dor e aumento) e muscular é extremamente característico das hemofilias!
- **ATENÇÃO!** Apesar de poder ocorrer nas coagulopatias, a **menorragia** (menstruação > 7 dias, fluxo abundante > 3 dias) é muito mais comum em doenças ginecológicas!

Manifestações clínicas dos sintomas hemorrágicos		
Sinal ou sintoma	Distúrbio da hemostasia primária	Distúrbio da hemostasia secundária
Início do sangramento	Espontâneo/Imediatamente após o trauma	Tardio/Após o trauma
Sangramento após pequenos traumas	Persistente ou em grandes quantidades	Mínimo
Equimoses superficiais	Extremamente sugestivo	Raro
Petéquias	Comum	Raro
Hematomas profundos	Raro	Comum
Hematomas superficiais	Raro	Extremamente sugestivo
Hemartrose	Raro	Extremamente sugestivo
Sexo	Predomina em mulheres	Predomina em homens
Histórico Familiar	Rara	Comum