

CAPÍTULO 42

Administração de Fatores da Coagulação: Quais as Evidências?

Marco Antonio Cardoso de Resende, TSA*
Elizabeth Vaz da Silva, TSA^{2**}

Introdução

O Brasil gasta anualmente US\$ 100 milhões com a importação de hemoderivados, entre eles, as unidades de fatores de coagulação distribuídas pelos hemocentros. Através da criação da Hemobrás, em março de 2005, o Ministério da Saúde tenta diminuir a dependência externa e os custos para aquisição. Está previsto o início da produção própria a partir de plasma excedente de doadores de sangue para os próximos anos¹. Há também projetos para a viabilidade da produção de fatores de coagulação de natureza recombinante em centros de pesquisa no país¹.

Coagulação Sanguínea

Na sua maioria os fatores de coagulação são proteínas com síntese hepática circulando sob forma inativa². O plasma humano fracionado é a única fonte natural de obtenção conhecida, já a recombinação genética possibilita a obtenção de quantidades ilimitadas de qualquer hemoderivado com risco ínfimo de transmissão de infecções³.

Há dinâmica inter-relação de reações coordenadas e cálcio-dependentes, quando zimogênios são convertidos em proteínas séricas até uma via final na qual a trombina é formada. Conceitualmente, hoje a ativação da cascata de coagulação é orientada para uma única via dependente do FT (Fator Tecidual), diferente da idéia antiga na qual a ativação era dividida em via extrínseca, intrínseca e comum^{4,5,6}. Idealizado em 1964, o antigo modelo da cascata não justifica adequadamente a hemostasia

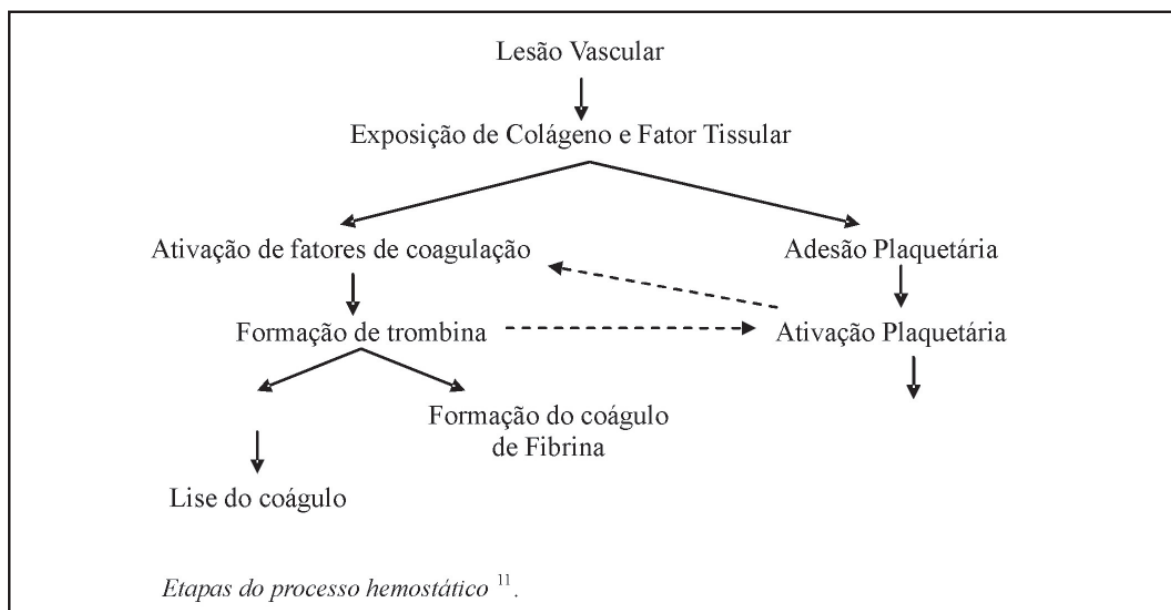
* Instrutor do CET/SBA do Hospital Universitário Antônio Pedro /UFF
Pós-Graduando – Nível Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Neurologia- UFF
Médico Anestesiologista do Hospital Orêncio de Freitas. – Niterói, RJ.

** Responsável pelo CET Hospital Universitário Antônio Pedro/UFF;
Professora Adjunta do Departamento de Cirurgia Geral e Especializada do HUAP/UFF.

in vivo. No novo modelo após liberação de FT, as reações seguintes de coagulação ocorrem a partir das plaquetas e são reguladas por receptores plaquetários específicos, proposta que enfatiza as interações de coagulação expostas à superfície celular *in vivo*⁷.

A coagulação sanguínea é iniciada quando o FT exposto no sangue forma um complexo FT/Fator VII ativado, reação crítica que faz a clivagem da proenzima Fator X em Fator X ativado (Xa). O Fator Xa forma o complexo protrombinase (FXa/FVa) e converte protrombina em trombina. Ao clivar Fibrinogênio e ativar o Fator XI, a trombina ativa também o Fator XIII, o Fator V, o Fator VIII e plaquetas. A Trombina ativa o fator XIII (Fator estabilizador da Fibrina) tornando o “plug” fibrina/plaqueta estável, pois no sítio da lesão vascular a fibrina inicialmente é instável⁸. A coagulação é continuada pela geração de Fator IXa catalizada pelo complexo FT/FVIIa, a partir do Fator IX e por pequenas quantidades de Trombina gerada pela reação inicial. Uma série de proteínas anticoagulantes medeiam o desfecho da atividade. O inibidor do Fator da via Tissular liga-se com os fatores VIIa e Xa. A Antitrombina III (AT III) inativa a Trombina, a Calicreína e o Fator Xa, agindo sobre a maioria das enzimas ativadas (VIIa, IXa, Xa e XIa), e limita o processo de coagulação aos sítios da lesão vascular. As proteínas C e S inativam os fatores Va e VIIIa⁸.

São reações entre a matriz subendotelial, as plaquetas e as proteínas de coagulação, em resposta à lesão vascular, que definem o processo hemostático^{9,10}. Quando ocorre dano a integridade do subendotélio, as plaquetas aderem-se inicialmente e sofrem ativação, depois o “plug” plaquetário atua como alvo de recrutamento e “gatilho” para fatores de coagulação (Figura I).



Sabe-se que a coagulopatia com sangramento incontrolável em vítimas de trauma é multifatorial¹¹. O consumo, a diluição e o prejuízo funcional de fatores de coagulação, cálcio, plaquetas e do próprio sistema estão envolvidos neste contexto. Após ressuscitação volêmica com cristalóides e colóides, nos casos de sangramento importante, a administração de concentrados de hemácias melhora o transporte de O₂, mas não a depleção de fatores de coagulação e plaquetas. Corrigidas outras variáveis como a hipotermia e a acidose, a correção da coagulopatia pode diminuir a mortalidade no pós-operatório. No trauma e em cirurgias de grande porte, o sangramento por discrasia é tratado com transfusão de plasma fresco congelado, plaquetas e concentrados de fatores de coagulação – Fibrinogênio e Complexo Protrombínico, além de Crioprecipitado, quando disponível. Em Obstetrícia, o sangramento é a principal causa de morbi-mortalidade no período peri e pós-parto¹².

Evidências Clínicas

A indicação clínica para uso de fatores de coagulação pode tornar-se evidente na avaliação pré-operatória, mediante abordagem da história pregressa no prontuário médico, de entrevista com o paciente e familiares e da revisão de resultados de laboratório¹³. Durante o preparo para o procedimento cirúrgico, algumas deficiências congênitas de coagulação como as hemofilias, a doença de von-Willebrand e distúrbios plaquetários podem chamar a atenção com histórico familiar de sangramento anormal.

1. Crioprecipitado

É obtido a partir do plasma fresco congelado e contém aproximadamente 50% de fator VIII (70-80 UI), tanto a fração coagulante quanto a de von Willebrand; 20 a 40% de Fibrinogênio (150 – 250 mg) e ainda Fator XIII e Fibronectina, presentes na unidade de plasma fresco.

Embora o fibrinogênio exista isoladamente sob a forma purificada, apenas quando não se dispõe do concentrado de fibrinogênio industrial, o Crioprecipitado é a fonte utilizada para sua reposição. São três as situações principais:

- a) Concentrações de fibrinogênio $< 80-100 \text{ mg.dl}^{-1}$ com sangramento microvascular excessivo;
- b) Correção de sangramento microvascular importante em pacientes politransfundidos, sem possibilidade de aferição da concentração de fibrinogênio;
- c) Deficiência congênita de fibrinogênio¹³.

Concentrações de Fibrinogênio superiores a 150 mg.dl^{-1} dificilmente requerem transfusão, mas valores entre $100 \text{ e } 150 \text{ mg.dl}^{-1}$ podem requerer para prevenir risco de sangramento em espaços restritos como olho ou cérebro¹³. Pacientes com doença de von Willebrand ou Hemofilia recebem Crioprecipitado apenas na indisponibilidade de concentrados específicos para tratamento. Cada unidade de plasma fresco contém $2-4 \text{ mg.ml}^{-1}$ de fibrinogênio, o equivalente ao dobro da quantidade existente em 1 unidade de Crioprecipitado. Por melhorar a adesividade plaquetária com altas concentrações de FvW (Fator de von Willebrand) pode ser útil em pacientes hepatopatas, urêmicos ou naqueles em circulação extracorpórea (CEC) durante cirurgia cardíaca¹⁴.

2. Concentrado de Fator VII

O Fator VII ativado (F VIIa) foi desenvolvido em 1988, através de técnicas de recombinação genética, para prevenção e tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilia A ou B com anticorpos para os fatores VIII e IX¹⁵. A hemofilia A ou B, a Trombastenia de Glanzmann e a deficiência congênita de fator VII são as indicações formais, consideradas seguras para o F VIIa. Embora as indicações possam se expandir, não há estudos randomizados, placebo-controlados que possibilitem o uso seguro, não prematuro, do F VIIa¹⁶.

Várias são as condições não padronizadas de uso do F VIIa no sangramento refratário de:

- Trombocitopenia e Trombocitopatias;
- Trauma;
- AVE hemorrágico;
- Cirurgias gerais e urológicas;
- Obstetria;



- Cirurgia cardíaca;
- Transplante Hepático;
- Reversão de terapêuticas anticoagulantes ^{7 11 15 17 18}.

Na Hemofilia os níveis de FVII são normais, mas a quantidade de trombina gerada é mais baixa. Nos casos de Hemofilia com altos títulos de inibidores, os pacientes geralmente não respondem a altas doses de concentrados de FVIII humano. O FVIIa recombinante é uma alternativa terapêutica que evita o inibidor de FVIII, na dose de 90 a 100 µg.kg⁻¹, a cada 2 a 3 horas, em função da pequena meia-vida.

Relatos tidos como promissores sobre o uso do FVIIa no trauma de grande porte apontam para diminuição do consumo de concentrados de hemácias, diminuição dos casos de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto e de Falência múltipla dos órgãos, porém não foram comprovados. No entanto, um estudo realizado por Força Tarefa Multidisciplinar israelense com 36 pacientes, todos vítimas de trauma grave, estabeleceu diretrizes para o uso de FVIIa:

- Concentração de fibrinogênio maior ou igual a 0.5 g litro⁻¹;
- Contagem plaquetária maior ou igual a 50.000;
- pH maior ou igual a 7.2 ²⁰.

Os autores findam por considerar os resultados mais sugestivos do que conclusivos.

O Fator VIIa tem sido usado em cirurgias cardíacas em doses não uniformizadas na tentativa de controlar sangramento intratável. Tem o potencial de influenciar tanto a velocidade da formação como as propriedades físicas do coágulo, o que é comprovado por tromboelastografia ¹⁷. Discute-se o potencial trombogênico específico do Fator VIIa ou sua associação com outros fatores, como o complexo protrombínico, o que coloca em risco o sucesso da revascularização, por exemplo.

Em pacientes com doença hepática grave são observadas coagulopatias complexas por produção insuficiente de fatores de coagulação, por vezes acompanhadas de trombocitopenia por hipertensão porta e hiperesplenismo. Fibrinólise pode ocorrer por dificuldade de depuração hepática dos ativadores de plasminogênio ou ainda como resposta a coagulação intravascular disseminada. O Fator VIIa recombinante age de maneira semelhante ao FVIIa natural, mas o primeiro administrado em altas doses pode atingir níveis com estimativa supra-fisiológica. Então o complexo FT/FVIIa poderia ativar quantidades suficientes de FIXa e FXa para geração de protrombinase, mesmo com níveis baixos de outros fatores. Outro efeito importante em doses altas seria a capacidade de ativar Fator X na superfície das plaquetas ativadas, independentemente do FT, com geração de trombina apesar da coagulopatia grave ¹⁸. Não há ainda perfil de risco-benefício para o FVIIa estabelecido na coagulopatia do hepatopata. O risco de trombose é citado e o endotélio nos órgãos transplantados pode expor FT, como resultante de agressão por injúria de isquemia e reperfusão.

As complicações trombóticas devem sempre ser lembradas, além do alto custo do FVIIa recombinante cujo tratamento pode ser superior a US\$ 6000, dose única de 90 µg.Kg⁻¹ em um paciente de 70kg ¹⁸.

3. Concentrado de Fator VIII

É utilizado em pacientes com hemofilia A, distúrbio hereditário recessivo ligado ao cromossoma X caracterizado por um fator VIII coagulante deficiente, com achados clínicos que se correlacionam com os níveis de Fator encontrado. Pacientes com doença leve costumam apresentar níveis entre 6-30% dos valores normais de Fator VIII com hemorragia rara espontânea, mas durante trauma ou cirurgia podem apresentar sangramento de difícil controle. Pacientes com doença grave podem ter

menos de 1% de atividade do Fator VIII e hemorragias espontâneas desde a infância. Hematomas podem tornar o manuseio da via aérea difícil, assim como criar um quadro neurológico emergencial.

O uso de fatores recombinantes pode também induzir a formação de inibidores em até 30% dos pacientes previamente tratados¹⁹.

A dose de Fator VIII é baseada na premissa que 1 Unidade de F VIII por quilograma de peso pode aumentar a concentração de F VIII em 2%. Na hemofilia A grave 50U/kg são usadas com o intuito de atingir 100% dos níveis normais de FVIII e repetidas no intervalo de 8 a 12 horas¹⁹. Nos pacientes com a forma leve a moderada, o uso de acetato de desmopressina aumenta os níveis de fator VIII em duas a três vezes, após 30 a 60 minutos de administração. Em cirurgias cardíacas objetiva-se também 100% de atividade do fator VIII por 48 horas e 50% até por volta do décimo dia de pós-operatório¹⁴. Há relato de infusão contínua de F VIII com redução de custos da cirurgia por diminuição da necessidade de concentrados, fato relacionado ao “clearance” sistêmico e ao tipo de concentrado utilizado, plasmático ou recombinante, nível de FvW, grupo sanguíneo, idade, peso e tipo de cirurgia¹⁹.

4. Concentrado de Fator IX

Utilizado na deficiência da atividade coagulante do Fator IX na Hemofilia B. O tratamento é baseado na elevação dos níveis plasmáticos, com indicação por uso profilático em condições cirúrgicas ou no tratamento de manifestações hemorrágicas.

Aumento dos valores após administração de Fator IX ocorre na proporção de 1% para cada unidade de concentrado. Em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte o nível sérico deve atingir 100%, com quadro de manutenção semelhante ao desejado na reposição do FVIII.

5. Concentrado de Complexo Protrombínico

O concentrado de complexo Protrombínico ativado é formado de ativadores e precursores dos fatores de coagulação vitamina K-dependentes (Fatores II, VII, IX e X). Com pureza tida como intermediária, os concentrados são obtidos de “pools” de plasma humano. O concentrado é aquecido ou recebe tratamento com solvente-detergente que remove os vírus HIV, hepatite B e C, contudo não obtém sucesso com os vírus sem envoltório lipídico, como o da hepatite A e parvovírus¹⁹.

É indicado em casos individualizados de pacientes com:

- 1 – Deficiência congênita de Fator II, Hipoprotrombinemia ou Disprotrombinemia;
- 2 – Deficiência congênita de Fator VII;
- 3 – Deficiência congênita de Fator X;
- 4 – Hemofilia com altos títulos de Inibidores;
- 5 – Hepatopatia;
- 6 – Intoxicação por Cumarínicos com sangramento incontrolável;
- 7 – Discrasia em pacientes que não toleram reposição volêmica excessiva e tenham hemostasia prejudicada pelos fatores já citados.

O Concentrado de complexo protrombínico é trombogênico, por contaminação também de outros fatores ativados, com vários relatos de tromboflebite superficial, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e coagulação intravascular disseminada¹⁹. Em cirurgia cardíaca pelos fenômenos trombóticos a indicação deve ser ainda mais rigorosa¹⁴. A Heparina ou a Antitrombina III podem

ser associadas ao concentrado protrombínico na tentativa de diminuir os fenômenos trombóticos¹⁹

6. Concentrado de Fator XIII

O Fator de coagulação XIII (Fator estabilizador da Fibrina) existe sob a forma purificada a partir do plasma humano. É indicado:

a) - Na deficiência congênita

Em pacientes com níveis baixos de F XIII que apresentem sangramento anormal ou sob alto risco de hemorragia durante procedimento cirúrgico.

b) - Na deficiência adquirida

Observou-se melhora qualitativa do coágulo e diminuição da hemorragia no pós-operatório com a correção dos níveis diminuídos de F XIII durante CEC.

Nas cirurgias cardíacas com duração maior que 120 minutos há recomendação de dose única de 20U/Kg, administração feita 1 a 2 horas após o final da cirurgia¹⁴.

7. Concentrado de Proteína C ativada

A Proteína C é um anticoagulante de ocorrência natural e síntese hepática. Atua como inativador de protease sérica dos fatores Va e VIIIa e inibe também o inibidor de ativação do plasminogênio. A proteína C ativada interage com a proteína S para formar um complexo que rapidamente inativa o fator V e o VIII. A meia-vida da proteína C ativada é curta, fato que inviabiliza seu uso a partir do plasma de doador. A elaboração da molécula de natureza recombinante permitiu sua avaliação clínica.

É indicada na deficiência congênita de proteína C. Na deficiência adquirida, como na Púrpura fulminante pós-meningococemia, relatos animadores iniciais ainda não justificam seu uso clínico.

Após observações de que a diminuição de proteína C se correlacionava com a má evolução do paciente séptico grave, postulou-se a administração de concentrado de proteína C. Parece que na sepse com coagulação intravascular disseminada, a proteína C ativada diminui a disfunção orgânica, melhora a coagulopatia e conseqüentemente diminui a mortalidade²¹.

8. Concentrado de Antitrombina III

É uma Glicoproteína de cadeia única, sintetizada no fígado, com meia-vida de 2 a 3 dias.

Inativa a trombina, calicreína e fatores VIIa, IXa, Xa e XIa, ligando-se irreversivelmente a cada um e formando complexos 1:1. Existem dois locais de ligação, num deles se liga a trombina e outros fatores de coagulação ativados; no outro ponto, a heparina pode se ligar. Na ausência de heparina, a antitrombina tem afinidade baixa pela trombina. Quando a heparina se liga à antitrombina ocasiona um aumento entre cem a mil vezes da taxa de ligação entre antitrombina e trombina.

É empregado no tratamento de deficiências congênitas de antitrombina III. Seu uso permanece controverso nas condições de deficiência adquirida como na doença hepática, na síndrome nefrótica, na pré-eclâmpsia, na coagulação intravascular disseminada e na sepse².

Na CEC atenua a ativação em cascata e o desencadeamento de coagulopatias de consumo. Pode também ser empregado nos pacientes em suporte circulatório mecânico e em pacientes na CEC com resistência à Heparina¹⁴.

Conclusão

Com o passar do tempo algumas evidências clínicas podem não mais explicar o objetivo estudado, assim como alguns pontos controversos podem ganhar “status” como verdades. O caminho da recombinação genética para obtenção de hemoderivados é irreversível e nele temos a esperança de tratar patologias menos obscuramente, com segurança e eficácia inquestionáveis.

Referências Bibliográficas

1. <<http://agenciact.mct.gov.br>> acesso em 05 de julho 2006 às 21:50h
2. Petrovitch CT, Drummond JC – Hemoterapia e Hemostasia, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Anestesia Clínica, 4ª ed., São Paulo, Ed. Manole, 2004; 201-236.
3. Drohan WN, Clark DB – Preparation of Plasma-Derived and Recombinant Human Plasma Proteins, in: Hoffman R et al. – Hematology: Basic Principles and Practice, 4ªed, New York. Churchill Livingstone, 2005; 2459-2465.
4. Mann KG. Biochemistry and Physiology of Blood Coagulation. *Thromb Haemost* 1999, 82(2); 165-174.
5. Lino FL, Del Giglio A. Trombose e Câncer I: Fisiopatologia. *Rev Soc Bra Clin Med*, 2006; 4(2):44-48.
6. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA – Current concepts of Hemostasis: Implications for therapy. *Anesthesiology*, 2004; 100(3):722-730.
7. Roth H, Trobisch H, Kretzschmas E – Use of recombinant Factor VIIa, Novo Seven, in the management of acute haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004; 17: 159-163.
8. Breen P. – Basics of Coagulation Pathways. *International Anesthesiology Clinics*, 2004; 42(3): 1-9.
9. Bombeli T, Spahn DR – Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* ,2004; 93: 275-287
10. Hoffman M, Monroe DM III. A Cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965.
11. Spahn DR, Rossaint R – Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth*, 2005; 95(2):130-139.
12. Spahn DR, Makris M – Editorial: Is Recombinant F VIIa the magic bullet in the treatment of major bleeding? *Br J Anaesth* ,2005; 94(5):553-555.
13. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task Force on Perioperative Blood transfusion and Adjuvant therapies. *Anesthesiology*, 2006; 105(1): 198-208.
14. Auler Jr JOC, Oliveira SA et al. Pós-operatório de Cirurgia torácica e cardiovascular. *Porto Alegre. Artmed*, 2004; 83-96.
15. Welsby IJ, Monroe DM, Lawson JH, Hoffman M – Recombinant activated factor VII and the anaesthetist. *Anaesthesia*, 2005; 60(12):1203-1212.
16. Svartholm E, Annerhagen V, Lanne T – Use of Recombinant Activated Factor VII in Patients with Severe Coagulopathy and bleeding: In Reply: [Correspondence]*Anesthesiology*, 2003; 98(4):1207.
17. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S et al – Small dose Recombinant Activated Factor VII (Novoseven®) in Cardiac Surgery. *Anesth Analg* ,2006; 102(5):1320-1326.
18. Gibbs NM – The place of Recombinant Activated Factor VII in liver transplantation. *International Anesthesiology Clinics*. 2006; 44(3):99-110.
19. Jae-Woo L – von Willebrand Disease, Hemophilia A and B, and other Factor Deficiencies. *International Anesthesiology Clinics*, 2004; 42(3):59-76.
20. Martinowitz U, Michaelsen M – Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rF VIIa) in Uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rF VIIa Task Force. *J Thromb Haemost*, 2005; 3(4): 640-648.
21. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL et al. Low Levels of Protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001; 120: 915-922.

