

# HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Profa Alessandra Barone

Prof. Archangelo Fernandes

[www.profbio.com.br](http://www.profbio.com.br)

# Hemostasia

É o processo pelo qual o organismo mantém o sangue fluído dentro do compartimento vascular, sendo capaz de estancar o sangramento após uma lesão.

Participam deste processo:

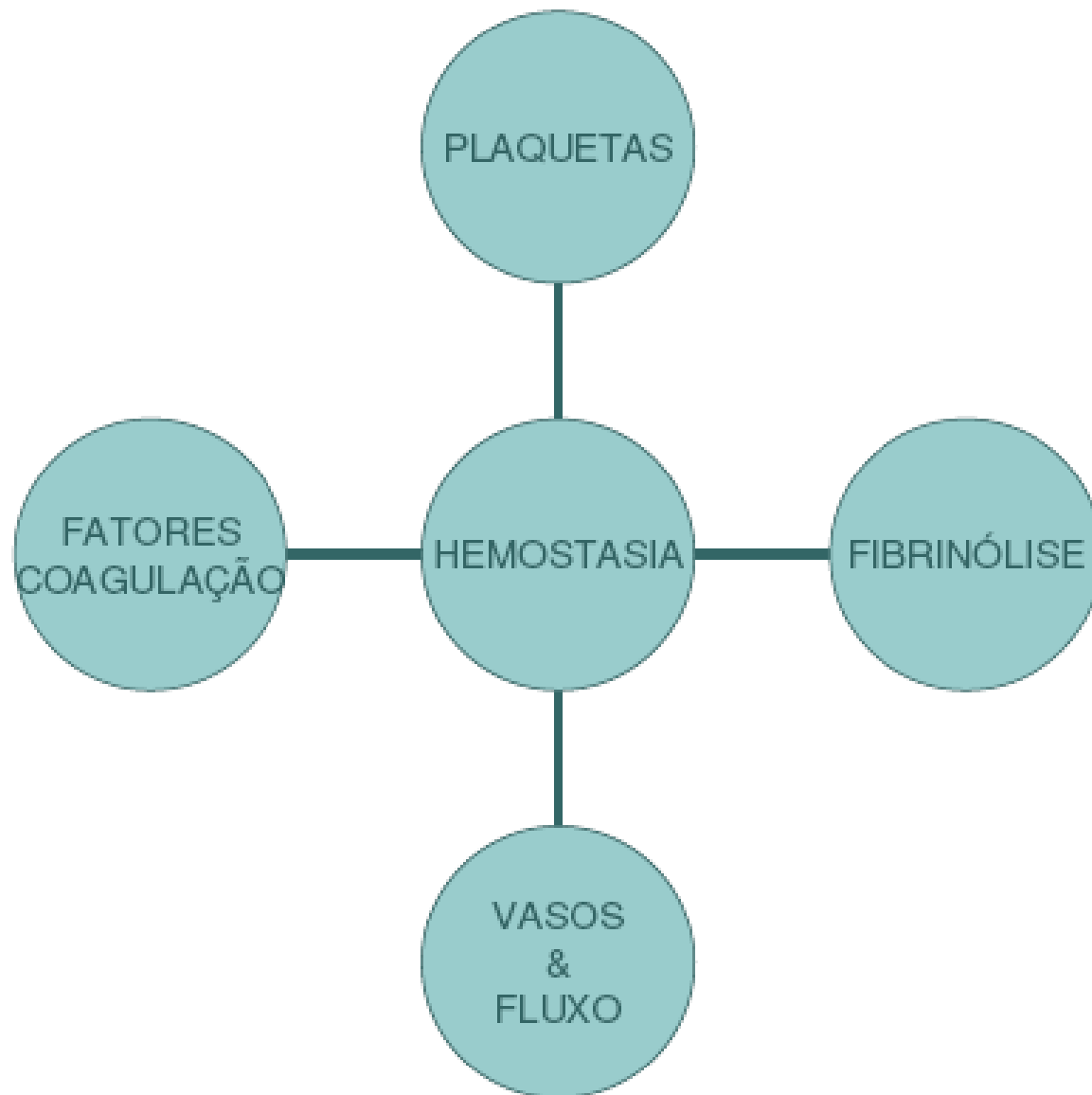
-Os vasos sanguíneos } 1. fase  
-As plaquetas }

-Fatores pró-coagulantes plasmáticos → 2. fase

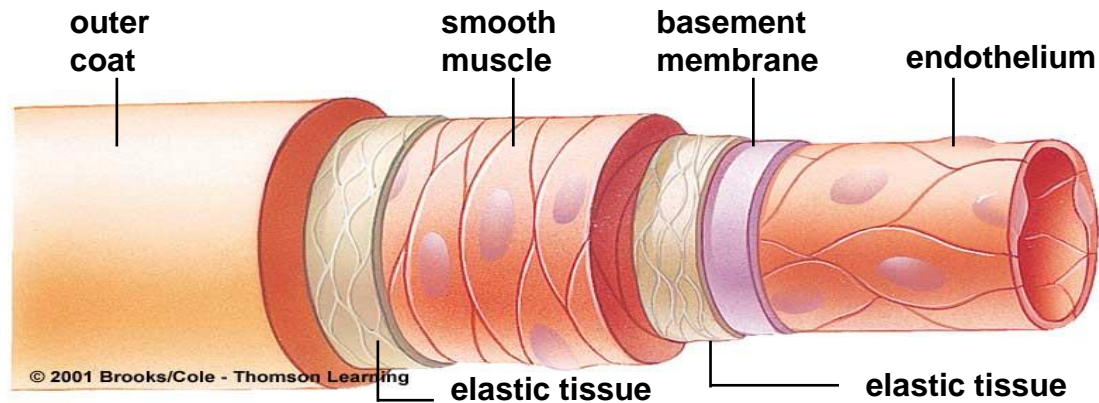
-Agentes fibrinolíticos → 3. fase

Hemostasia primária: formação do trombo plaquetário

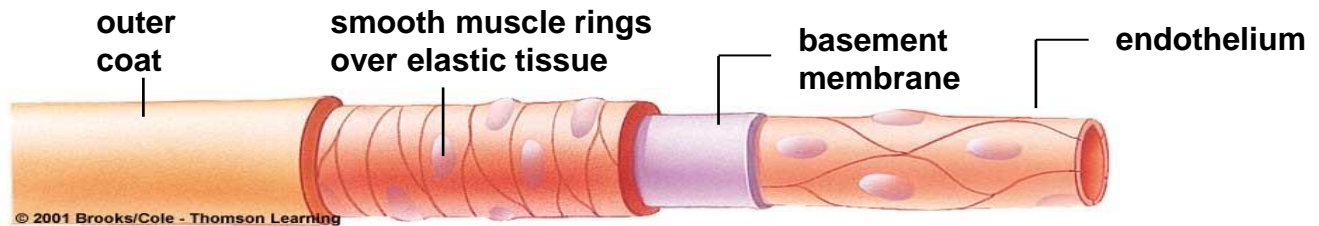
Hemostasia secundária: formação do coágulo de fibrina



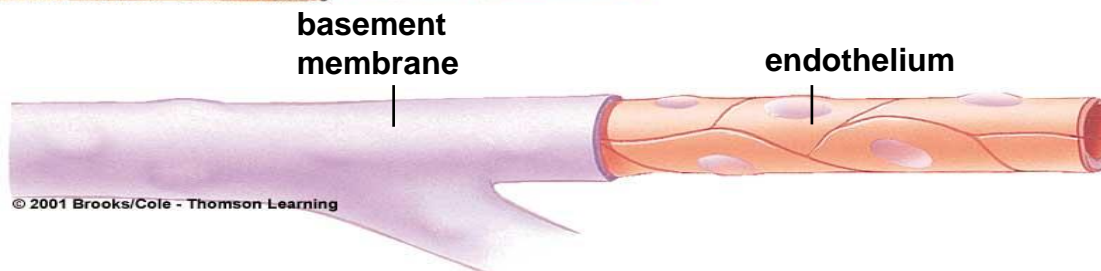
**Artéria**



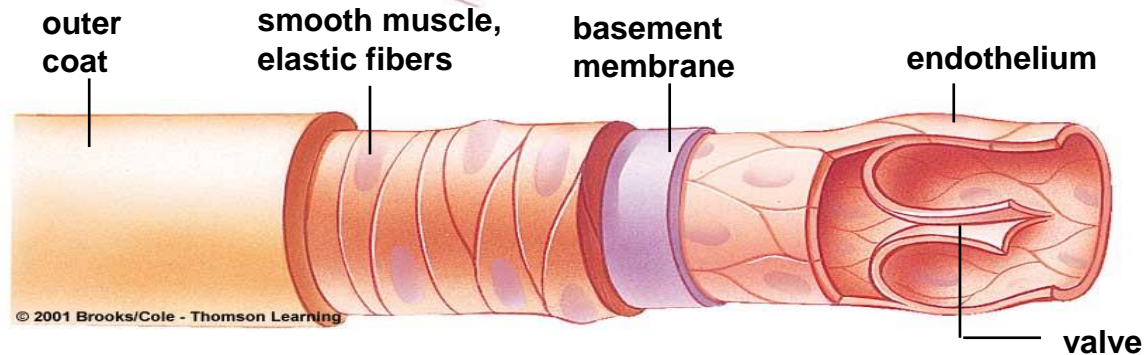
**Arteriola**



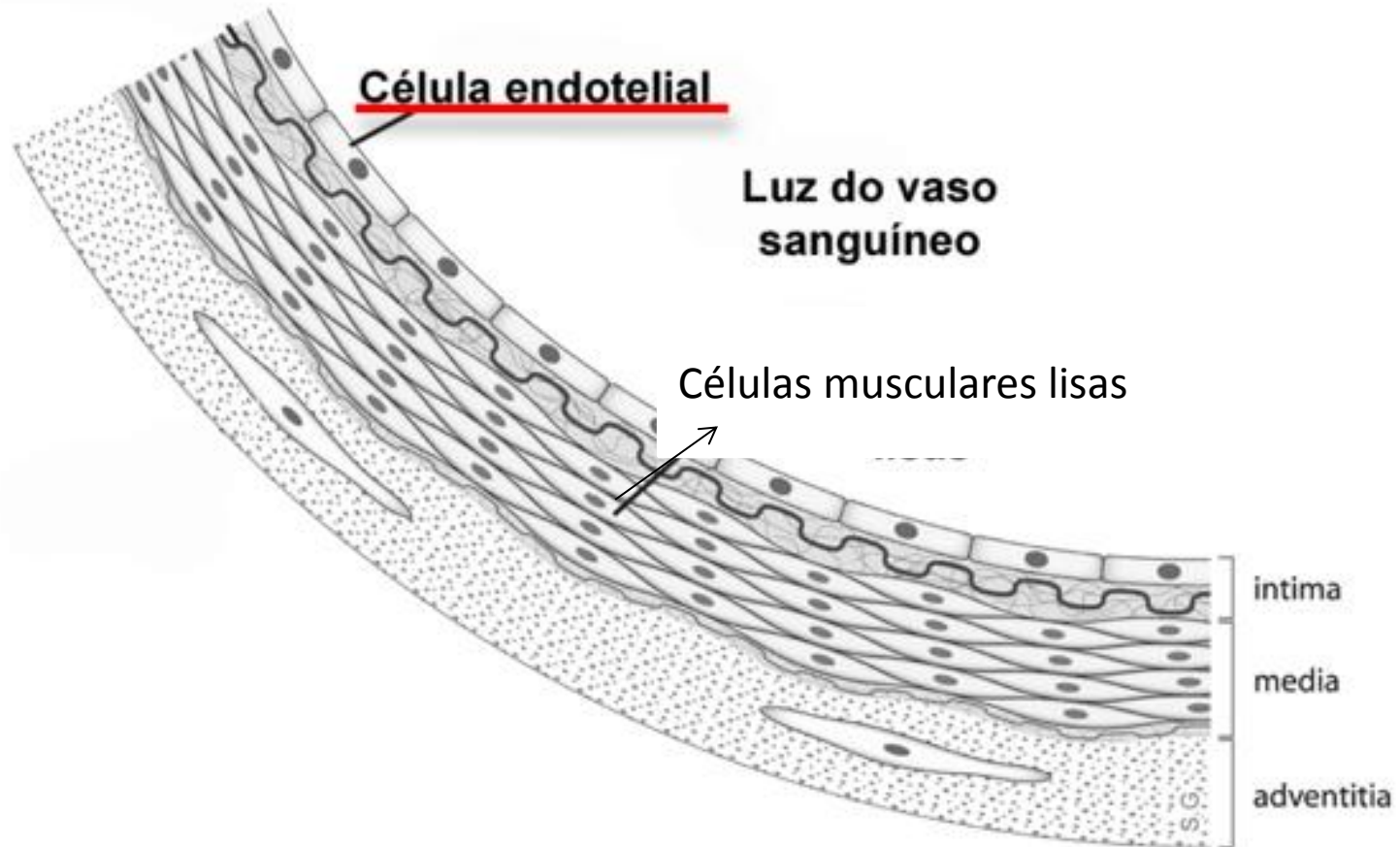
**Capilares**



**Veias**



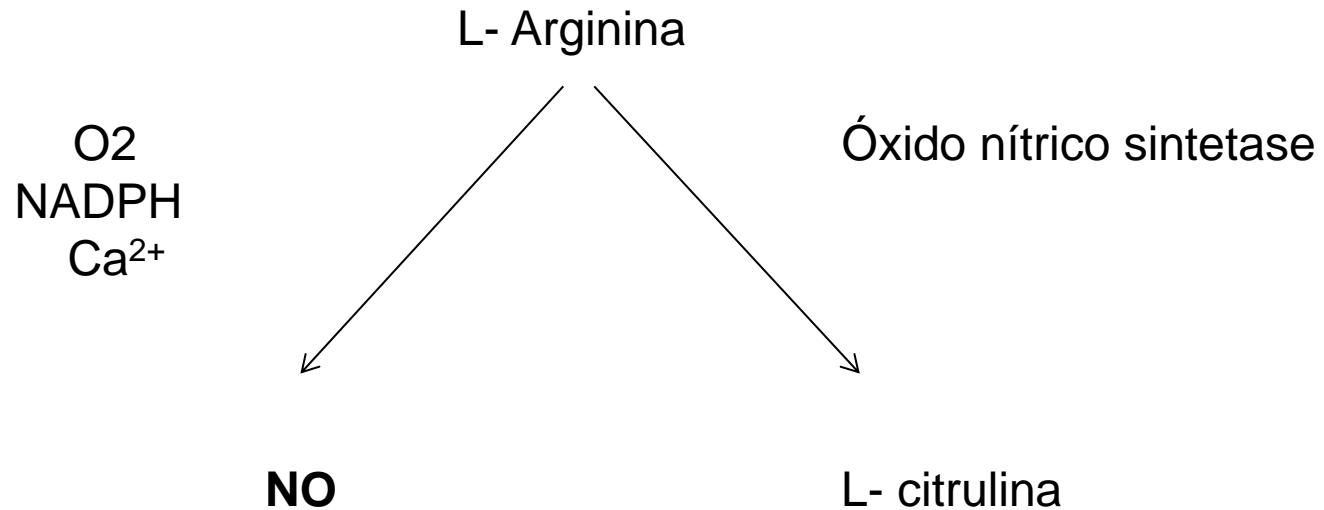
# Anatomia da parede arterial



# Células endoteliais

- As células endoteliais são capazes de sintetizar várias substâncias vasoativas relaxantes e contráteis.
- Os fatores relaxantes derivados do endotélio são: o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e demais fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF).
- Os fatores contráteis derivados do endotélio são a endotelina 1 e o tromboxano A<sub>2</sub>.

# Células endoteliais



ÁCIDO ARAQUIDÔNICO



*Ciclooxigenase*

PROSTAGLANDINA G<sub>2</sub>



*Hidroxiperoxidase*

PROSTAGLANDINA H<sub>2</sub>



PROSTAGLANDINAS E, F, D (*ciclooxigenase*)

**PROSTACICLINA I** (*prostaciclina sintetase*)

**TROMBOXANO A2** (*tromboxano sintetase*)



# Vasos sanguíneos

- **Função anticoagulante e fibrinolítica:**
  - Síntese de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>): vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária
  - Síntese de óxido nítrico – vasodilatador
  - Liberação de Inibidor da via do fator tecidual (TFPI)
  - Presença de sítios de ligação para antitrombina III
  - Ativação de proteína C e proteína S pelo complexo **trombomodulina/trombina**
  - Liberação de ativador tecidual de **plasminogênio**, que induz fibrinólise

# Vasos sanguíneos

## **Função coagulante:**

- Vasoconstrição
- Ativação de plaquetas e fatores de coagulação pelo colágeno e fibronectina (glicoproteína)
- Síntese do fator de Von Willebrand pelas células endoteliais, permitindo a adesão plaquetária.

# Vasos sanguíneos

- Fator de Von Willebrand:
  - Sintetizado na célula endotelial e armazenado nos corpos de Weibel–Palade.
  - Sintetizado no megacariócito e armazenado nos grânulos alfa plaquetário.
  - Responsável pela adesão e agregação plaquetária.
  - Possuem domínios para a Glicoproteína GpIb, GpIIb e IIIa, Fator VIII e Colágeno.
  - Estabilizam o FVIII, evitando sua proteólise no plasma
  - São secretados quando houver estímulos por stress, trombina, fibrina, hipóxia e histamina.

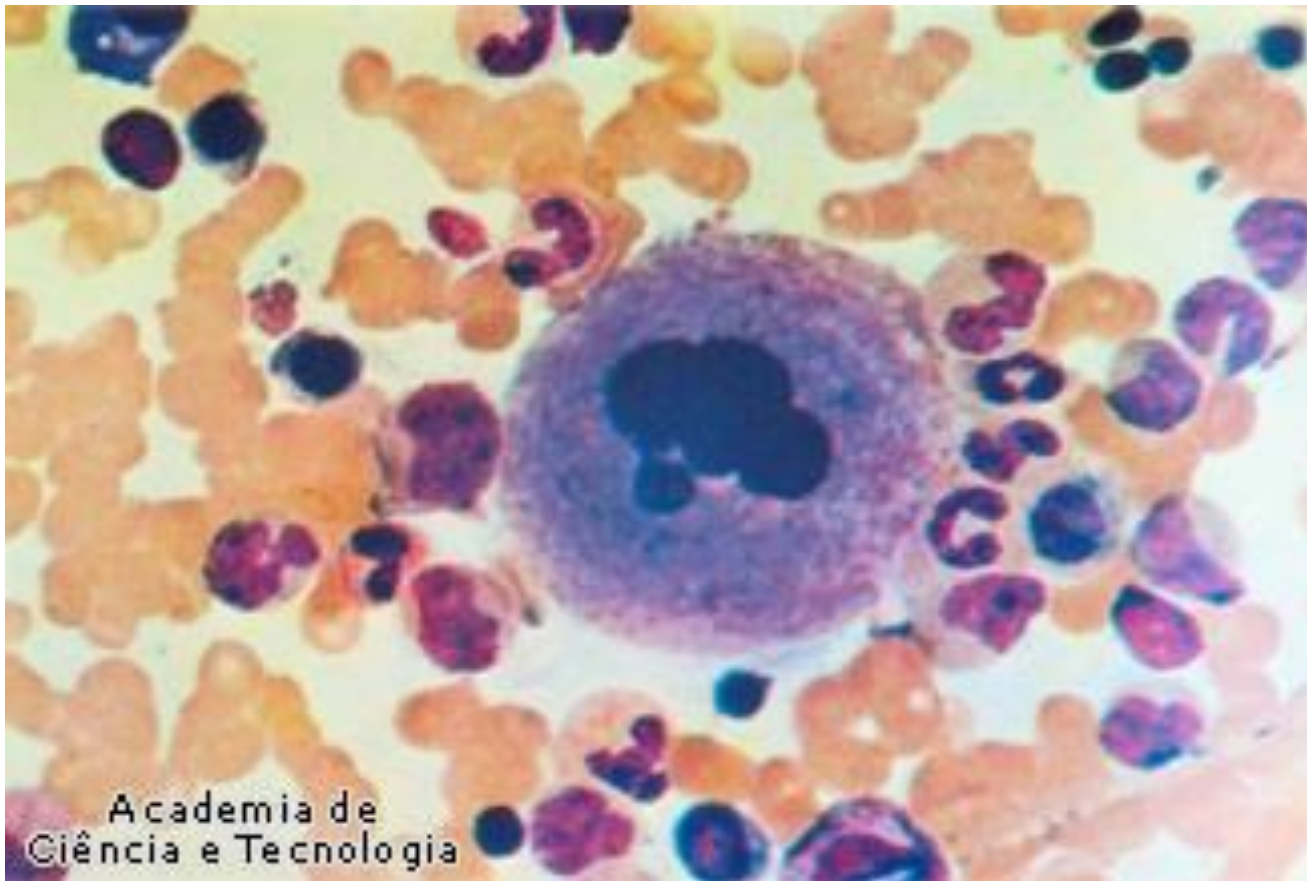
# Trombocitopoese

- Stem cell – megacarioblasto – promegacariócito – megacariócito – plaquetas.
- Fatores estimulantes de diferenciação e maturação:
  - Trombopoietina (F)
  - Interleucinas 1,3,6,7,9,11
  - Monocinas, citocinas e complexos vitamínicos

# Trombocitopoese

- Divisão por endomitose (até  $32n$ ) com ausência de citocinese
- Formação de complexo de sistema membranoso delimitando o citoplasma
- Citoplasma rico em organelas
- Início da síntese de plaquetas
- Maturação
- Fusão da membrana do megacariócito aos sinusoides venosos
- Liberação das plaquetas na circulação

# Megacariócito



# Plaquetas

- Provenientes da fragmentação citoplasmática do megacariócito
- Anucleadas
- Possuem aproximadamente 2 a 4  $\mu\text{m}$
- Vida média de 10 dias
- Concentração plasmática normal: 150.000 a 400.000  $\text{mm}^3$

# Plaquetas

São divididas em 4 zonas:

- Periférica (adesão e agregação)
- Membrana (produção de prostaglandina via cox2)
- Sol-gel (citoesqueleto)
- Organelas (grânulos  $\alpha$  e denso)



# Plaquetas

## Zona periférica

- Membrana externa chamada de glicocálix (glicocálice) rica em:
  - Glicoproteínas –
    - Gp VI: adesão
    - Complexo Gp Ia e Gp IIa :adesão ao colágeno subendotelial
    - Complexo GPIb/IX/V: adesão plaquetária ao FVW
    - Complexo GPIIb e GP IIIa: agregação
  - Fatores V e VIII
  - Antígenos plaquetários: HPA (24 tipos)
  - ABO
  - HLA

GP1a / IIa  
VLA - 2  
 $\alpha_2 \beta_1$   
CD49b / CD29

Collagen binding site  
I domain

HPA-5  
Glu/Lys<sup>505</sup>

Sit<sup>a</sup>  
Thr/Met<sup>799</sup>

GP1Ia

GP1a

COOH

COOH

GP111a

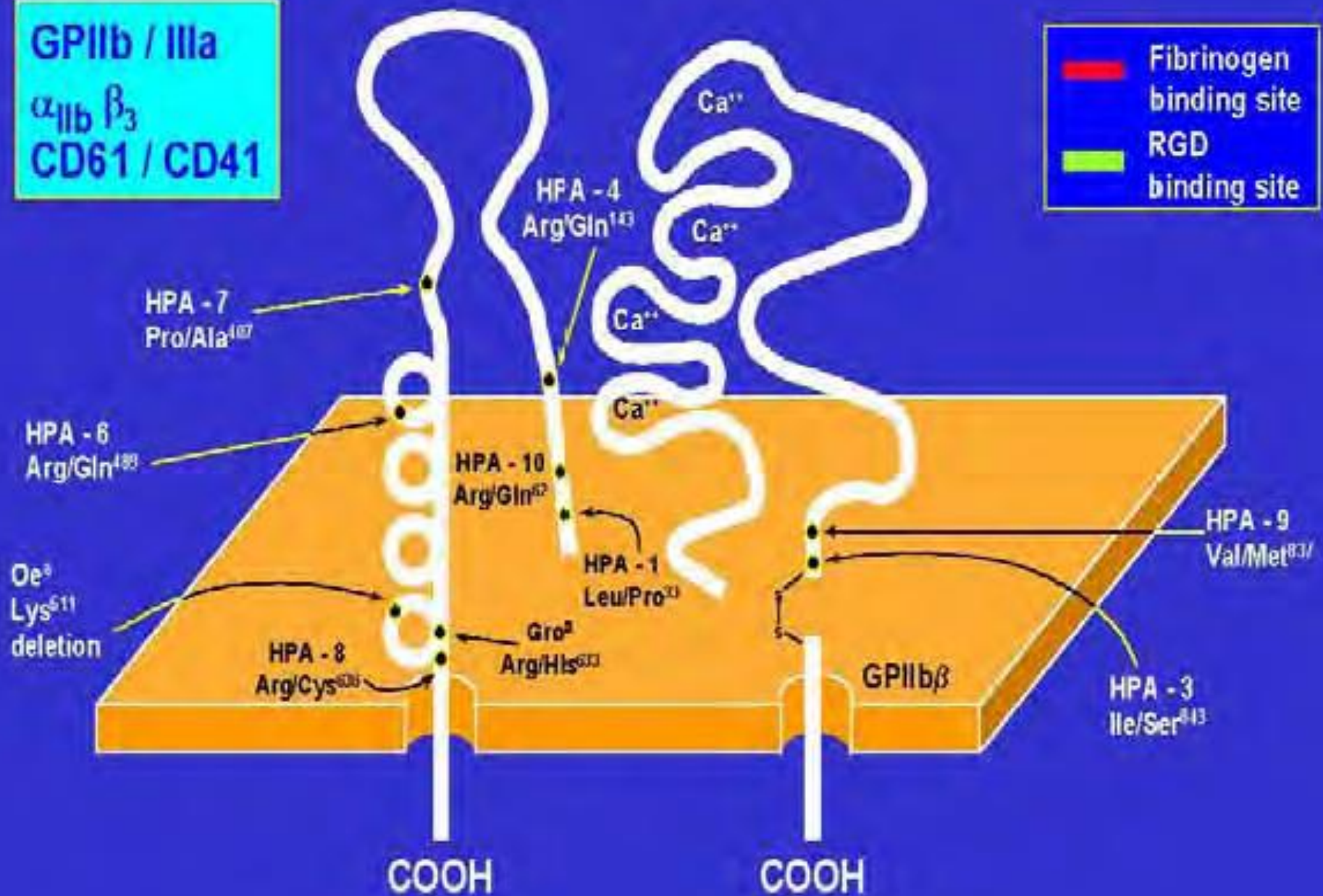
GP111b $\alpha$

GP111b / 111a

$\alpha_{111b} \beta_3$

CD61 / CD41

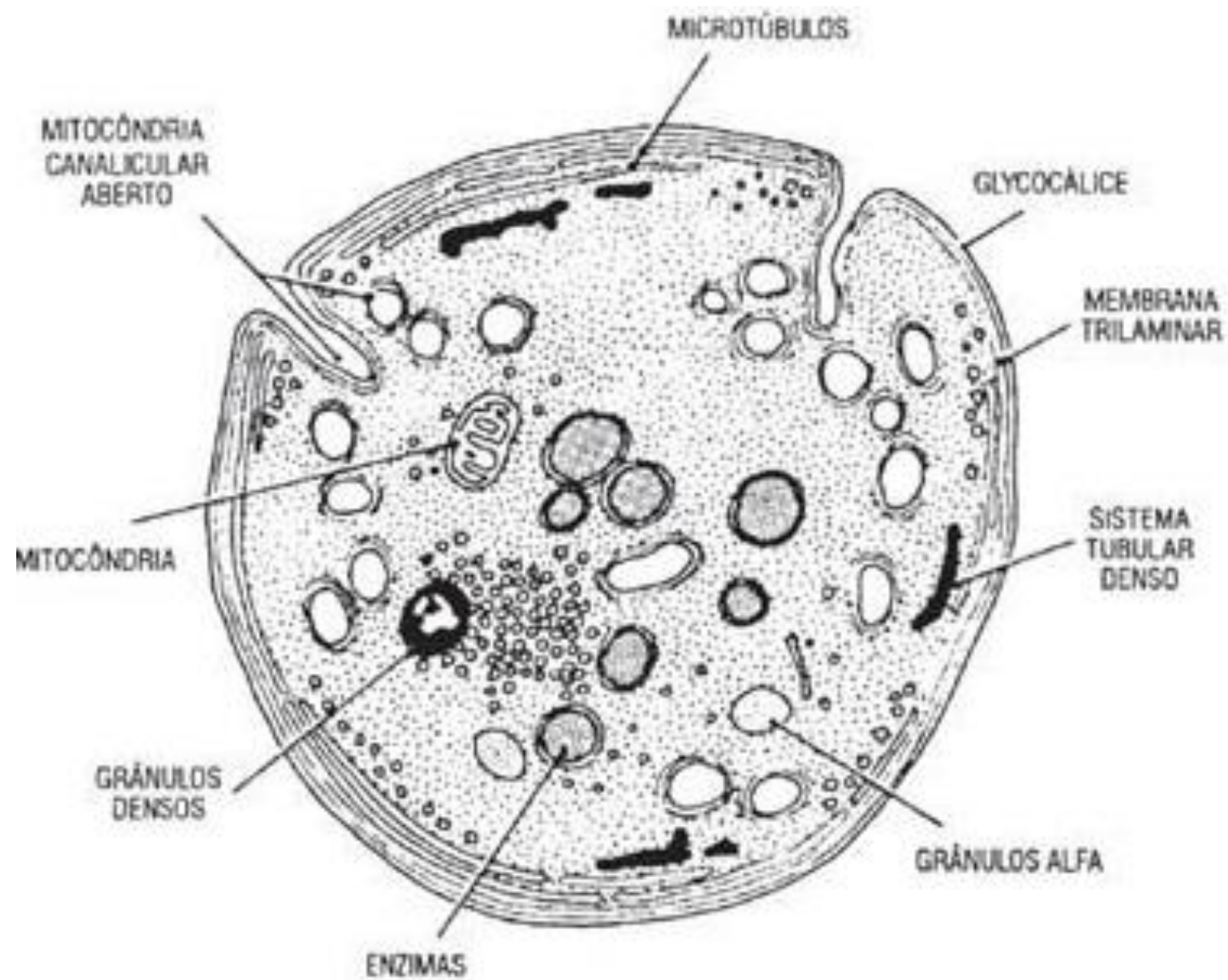
 Fibrinogen binding site  
 RGD binding site



# Plaquetas

## **Zona periférica:**

- Membrana plaquetária composta por três lâminas
- Sistema canicular:
  - Aumenta a superfície de contato
  - Exocitose e liberação dos grânulos plaquetários



# Plaquetas

## **Zona sol-gel:**

- Compõe o citoesqueleto plaquetário
- Sistema de microfilamentos :
  - Actina e miosina mantém a forma discóide bem como emissão de pseudópodes
  - Trombastenina – retração do coágulo
  - A contração desses microfilamentos comprime as organelas e grânulos do citoplasma, liberando seu conteúdo para o plasma através do sistema canalicular aberto.

# Plaquetas

## Zona sol-gel:

- Sistema de túbulos densos ou sistema canicular denso:
  - ciclooxigenase que converte o ácido aracdônico da membrana em prostaglandinas e **tromboxano A2**



# Plaquetas

## **Zona das organelas:**

- Organelas citoplasmáticas:
  - Complexo de Golgi e mitocôndrias
- Grânulos alfa
- Grânulos densos
- Grânulos lisossomais



# Plaquetas

- Grânulos alfa:
  - F IV plaquetário- anti - heparina
  - Trombospondina 1 – agregação plaquetária
  - Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)
  - Beta tromboglobulina – anti - heparina
  - Fatores I e V da coagulação

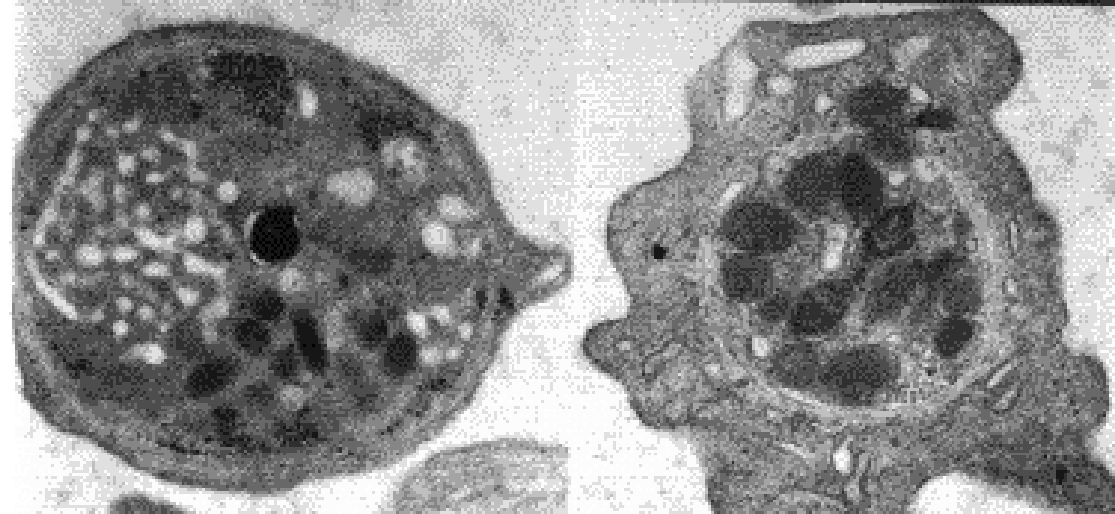
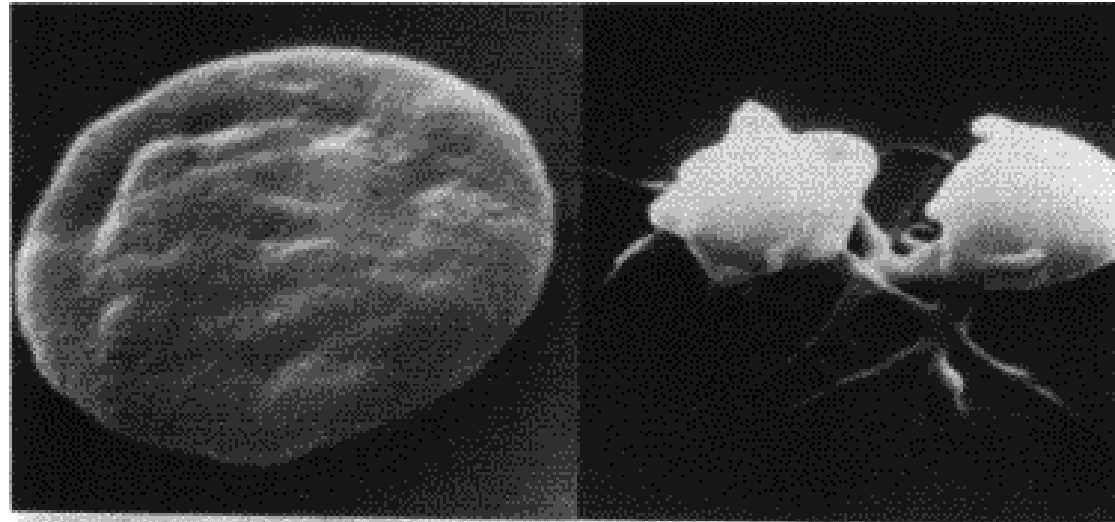
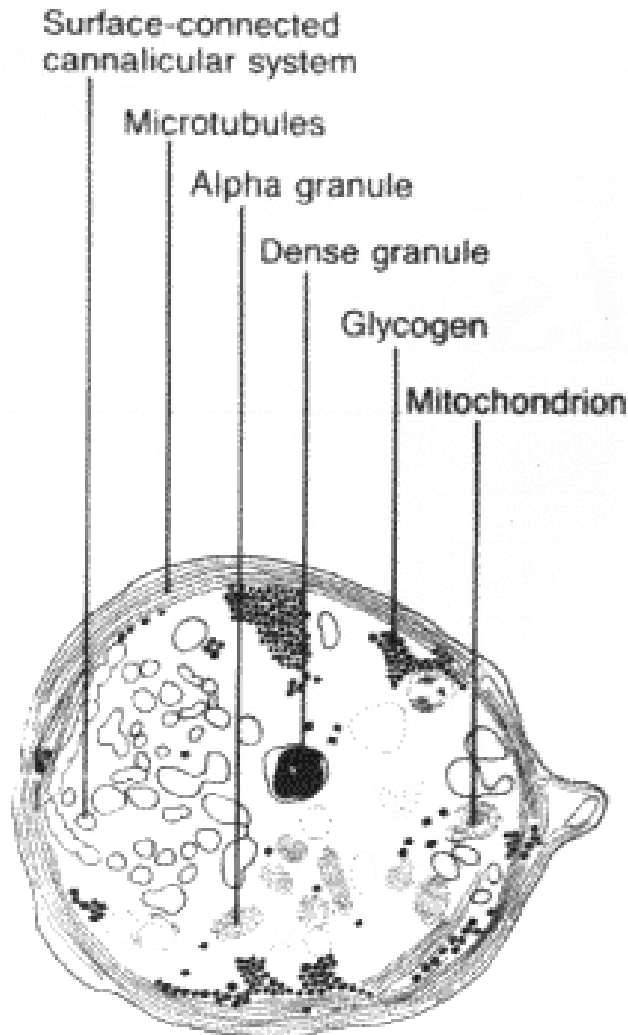
# Plaquetas

- Grânulos densos:
  - ADP e ATP
  - Cálcio
  - Serotonina
  - F 3 plaquetário
  - Adrenalina

# Plaquetas

- Grânulos lisossomais:
  - Catalase
  - Fosfatase ácida e outras enzimas

# Microestrutura plaquetária



# Plaquetas

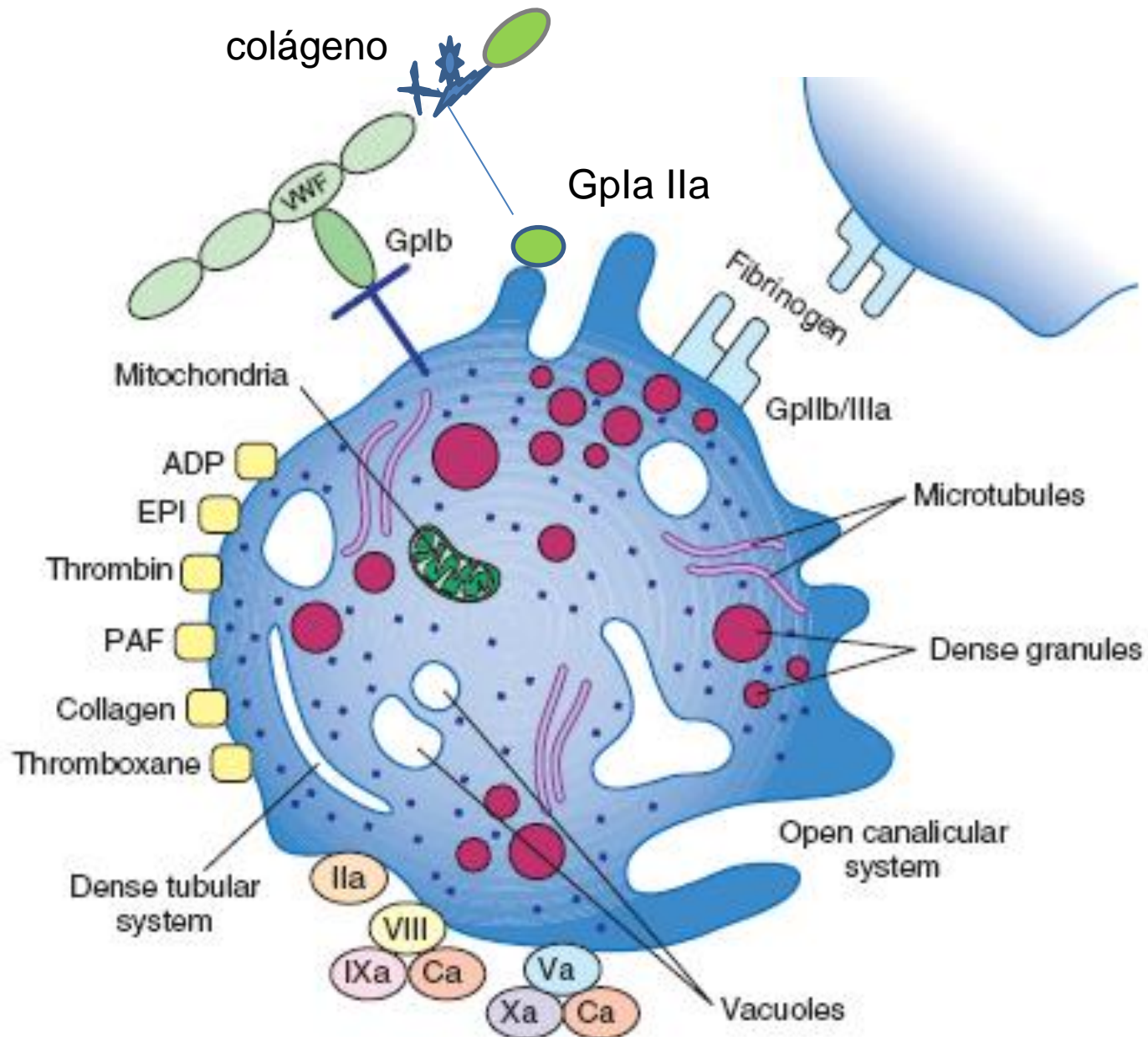
- Propriedades hemostáticas das plaquetas:
  - Adesão
  - Ativação
  - Agregação
  - Liberação do fator 3 plaquetário
  - Retração do coágulo

# Hemostasia primária

- Adesão entre as plaquetas e o colágeno subendotelial exposto com a lesão :
  - dependem das Gp VI e complexo GP Ia/IIa
- Estabilização pelo Fator de Von Willebrand.
- A ligação entre o FvW e a superfície da plaqueta se faz por intermédio da GpIb/IX/V

# Hemostasia primária

- A ativação dos receptores plaquetários leva à degranulação plaquetária .
- ADP
  - Altera morfologia plaquetária promovendo emissão de espículos
  - Promove a ativação/alteração dos receptores GpIIb/IIIa que passam a interagir fortemente com o fibrinogênio circulante, permitindo a agregação e formação do trombo plaquetário





# Hemostasia primária

## Adjuvantes na ativação e agregação plaquetária:

- Fosfolipase C:
  - Aumentam os níveis de proteína quinase C elevando as concentrações de **cálcio** importante para o processo de emissão de espículos e pseudópodes, bem como liberação dos grânulos
- Tromboxane A2 :
  - amplifica a ativação plaquetária e auxilia a agregação – feedback positivo.

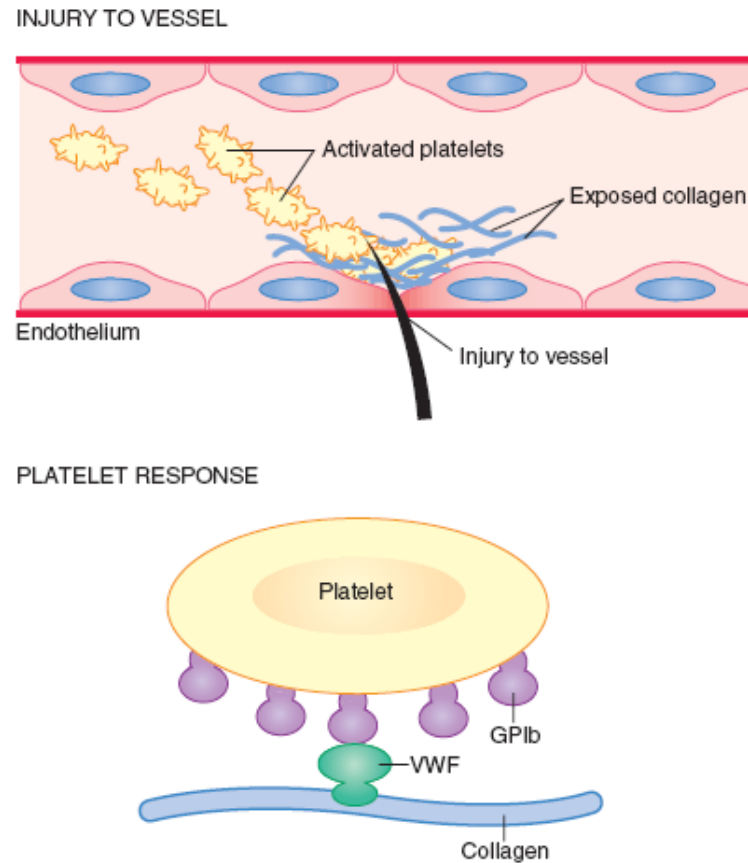
# Hemostasia primária

- Serotonina
  - vasoconstritor
  - Recrutamento e ativação plaquetária
- Fator III plaquetário:
  - participa da ativação da cascata de coagulação – via intrínseca

# Hemostasia primária

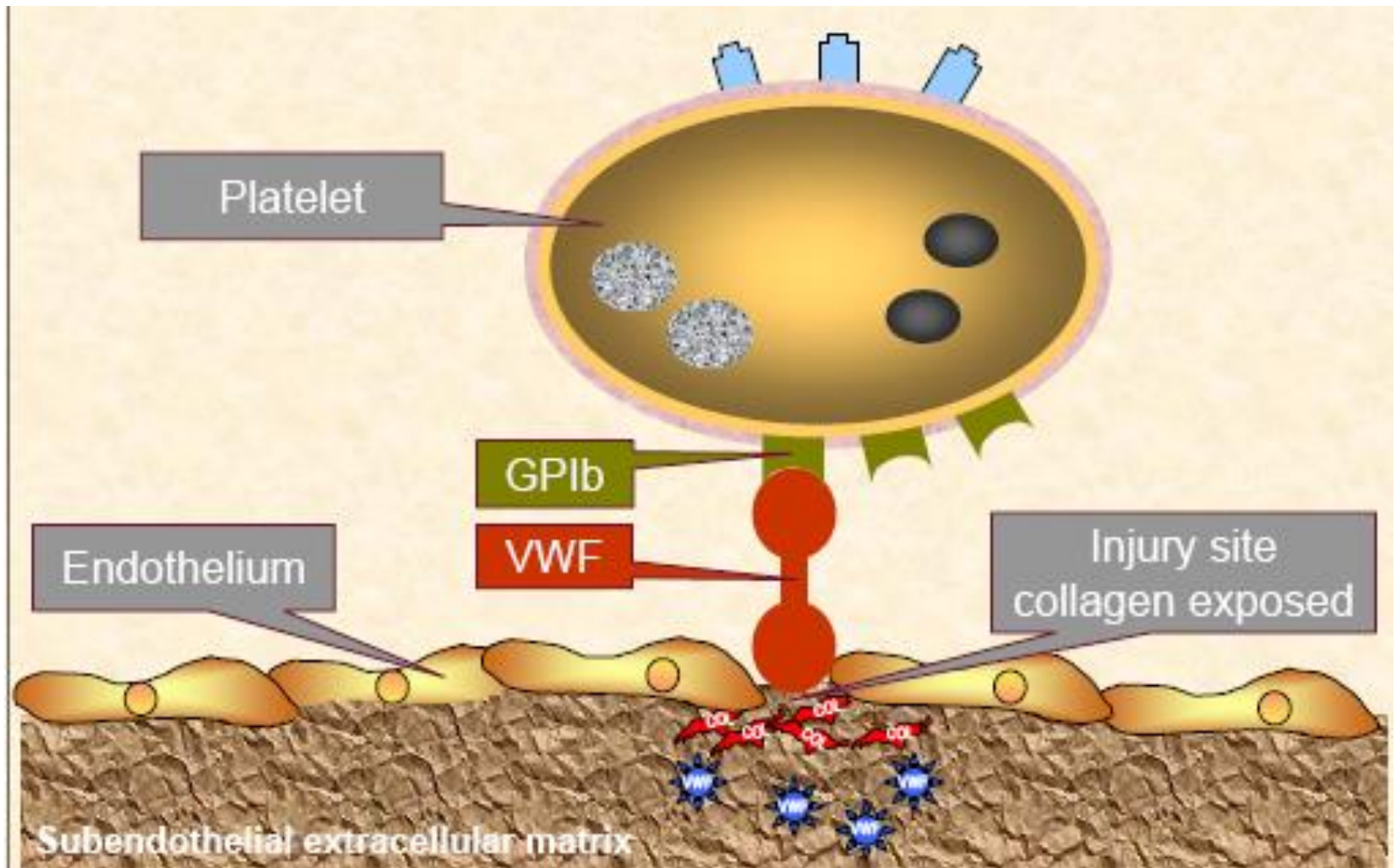
- Estabilização do coágulo:
  - Liberação de fator V dos grânulos alfa e exposição de fator 3 plaquetário para acelerar a cascata de coagulação e formar uma rede estável de fibrina.

# Lesão vascular e ativação plaquetária

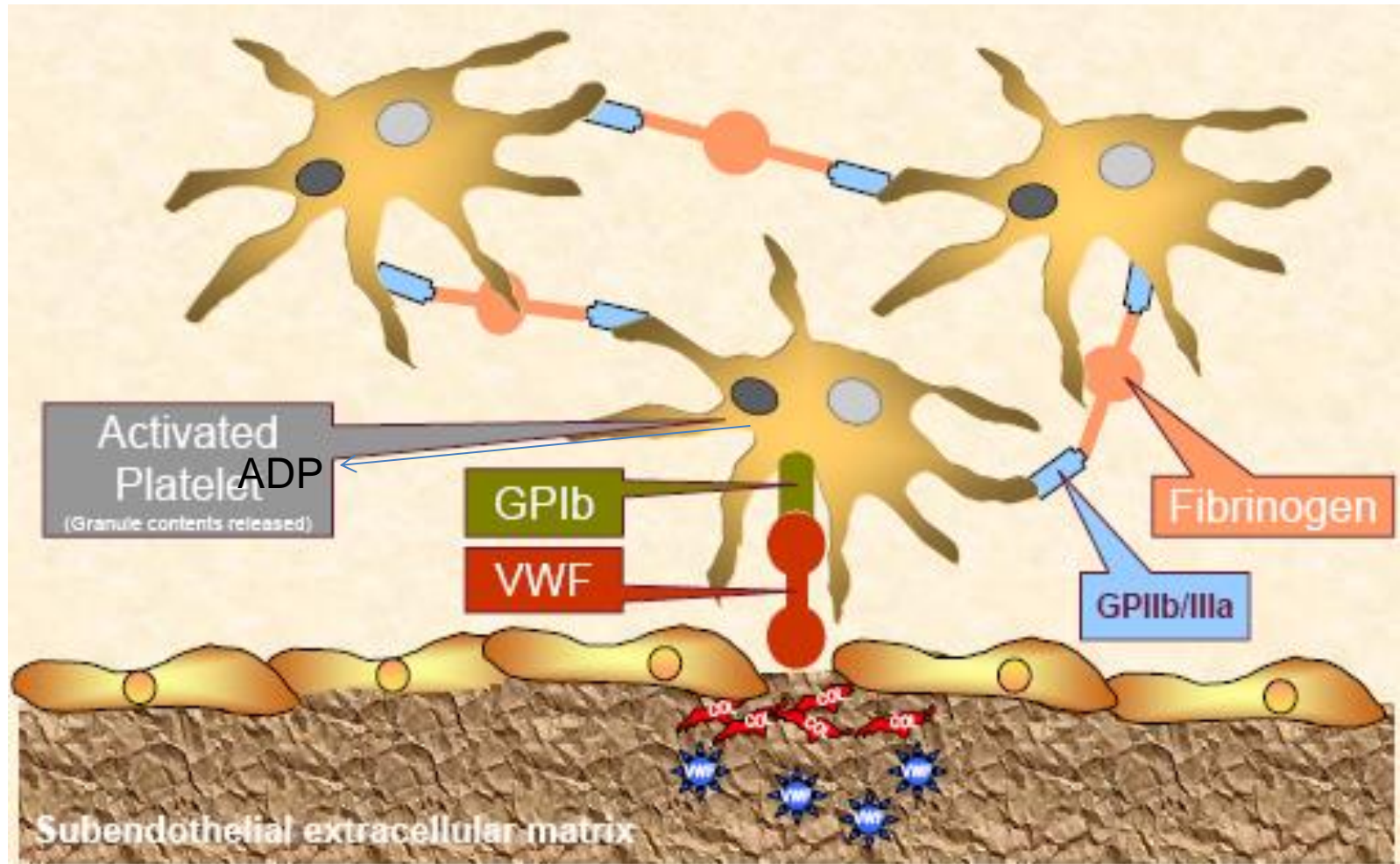


**Figure 15.1** Platelet response to vascular injury.

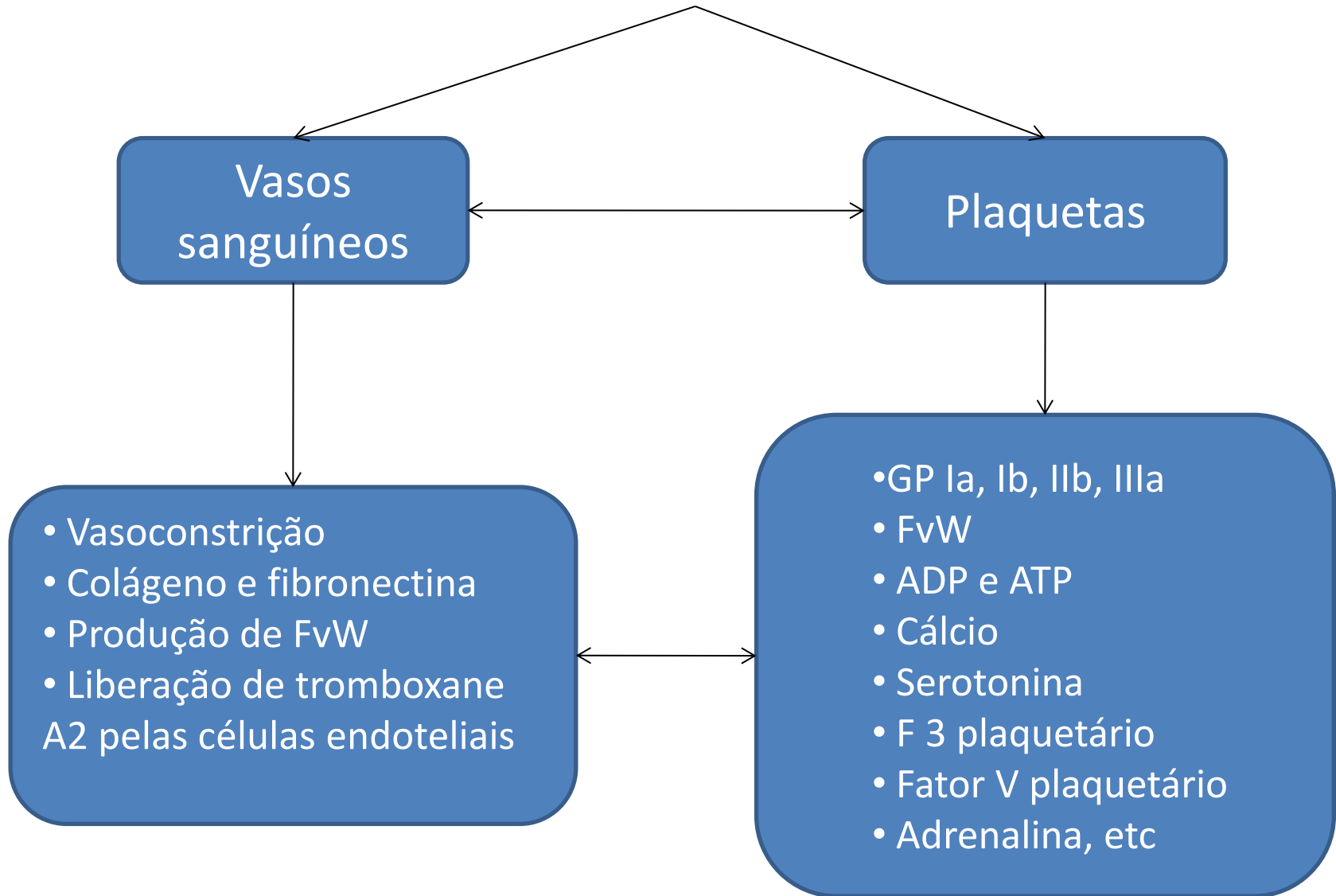
# Adesão Plaquetária



# Agregação Plaquetária



# Hemostasia primária



# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Púrpuras trombocitopênicas**
  - Manchas cutâneas vermelhas do tamanho de uma cabeça de alfinete (petéquias) ou equimoses quando atingem uma área maior.
  - Diagnóstico com contagem baixa de plaquetas e evidências do aumento da sua destruição ou produção diminuída em amostras de sangue e da medula óssea.



# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Trombocitopatias:**

- Origem genética

- Doença de Glanzmann ou trombastenia
    - Doença de Von Willebrand
    - Doença de depósito (ADP)
    - Doença de Bernard Soulier

- Adquiridas

- Iatrogênicas
    - Associadas a outras condições

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Doença de Glazmann**

- Mutações dos genes GPIIb/IIIa .
- Classifica-se de acordo com a quantidade de GpIIb/IIIa:
  - Tipo I : mais deficiente (<5%);
  - Tipo II (>5%)
  - variante com cerca de 50%
- Caracteriza-se por deficiência da agregação plaquetária e distúrbios na coagulação

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- As manifestações hemorrágicas geralmente são leves ou moderadas, embora possam ocorrer complicações graves e até fatais.
- Em pacientes do sexo feminino, a menorragia é problema usual, quase sempre necessitando de supressão hormonal da menstruação

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Doença de Von Willebrand**

- Autossômica dominante.
- Alteração no braço curto do cromossomo 12
- Alteração quantitativa do FvW e diminuição da fração VIII plasmático
- Classificados em :
  - Tipo I: mais branda
  - Tipo II (IIa e IIb): apresentam característica da disfunção
  - Tipo III: forma mais severa. Ausência de fator de Von Willebrand com níveis de fator VIII inferiores a 10%.

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- Tempo de sangramento aumentado
- TTPa aumentado pela alteração do FVIII
- Ausência de coagulação frente à ristocetina
  - Ristocetina: é um antibiótico glicoproteico que promove a interação entre FvW e GPIb plaquetária

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Doença de armazenamento dos grânulos (depósito):**
  - Incapacidade de liberação dos grânulos dificultando a agregação plaquetária
  - Relativamente rara, com quadros hemorrágicos mais leves

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

- **Doença de Benard Soulier**

- Rara enfermidade que se caracteriza por tempo de sangramento prolongado, presença de trombocitopenia e plaquetas gigantes.
- Distúrbios hemorrágicos que vão de discretos a severos, como:
  - Transmissão hereditária autossômica recessiva, com alteração da expressão do complexo GP Ib/IX/V

# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

## Adquiridas:

- Iatrogênicas
  - Dextran: recobre a superfície da plaqueta evitando a formação do trombo plaquetário
  - Aspirina: inibição da COX e da produção de  $TXA_2$
- Associada a outras condições:
  - Uremia
  - Hepatopatias
  - Gamopatias monoclonais
  - Leucemias



# Patologias relacionadas ao processo de hemostasia primária

## **Trombocitopenias**

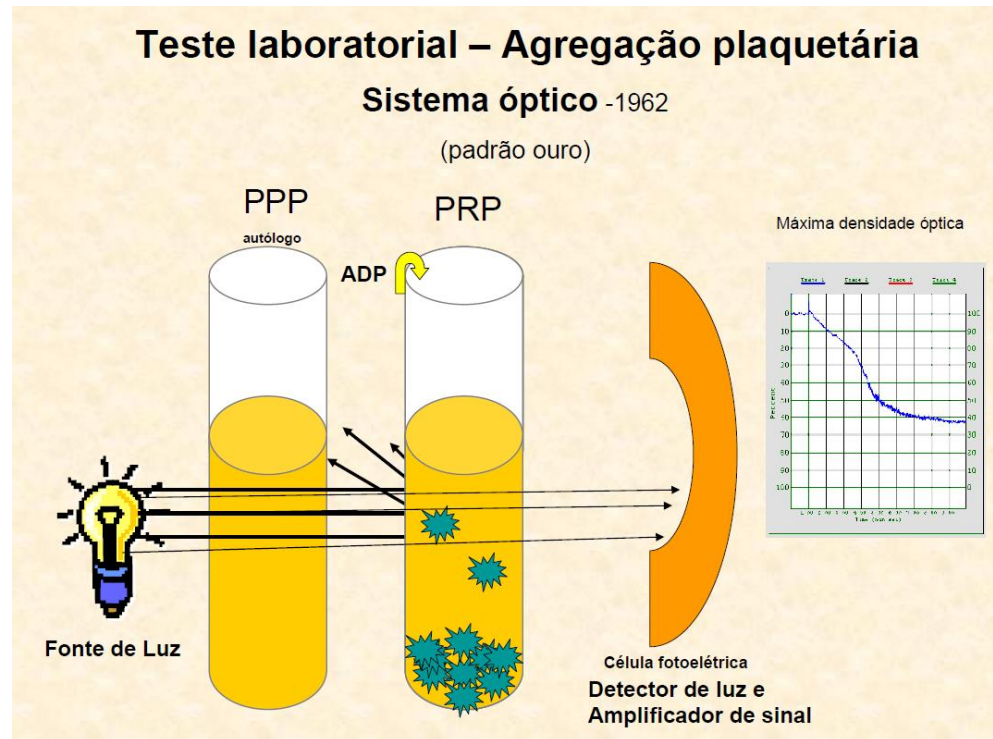
- Deficiência na produção
  - Infiltração neoplásica
  - Falta de B12
- Distribuição anormal
  - Esplenomegalia infiltrativa
- Destruição excessiva
  - Mecanismo imunológicos (transfusão, incompatibilidade materno-fetal, heparina, autoanticorpos...)
  - CIVD

# Avaliação laboratorial

- **Tempo de sangramento**
- Avaliação do mecanismo vaso-plaquetário
- Realizar pequena punção no lobo da orelha
- Secar a primeira gota de sangue
- Começar a marcar o tempo
- Esperar o término do sangramento
- Terminar de marcar o tempo
- **Valor de ref: 1 a 3 minutos**

# Avaliação laboratorial

- **Agregação plaquetária**



# Avaliação laboratorial

- **Prova de retração do coágulo**

- Avalia a qualidade das plaquetas e atividade da trombastenina

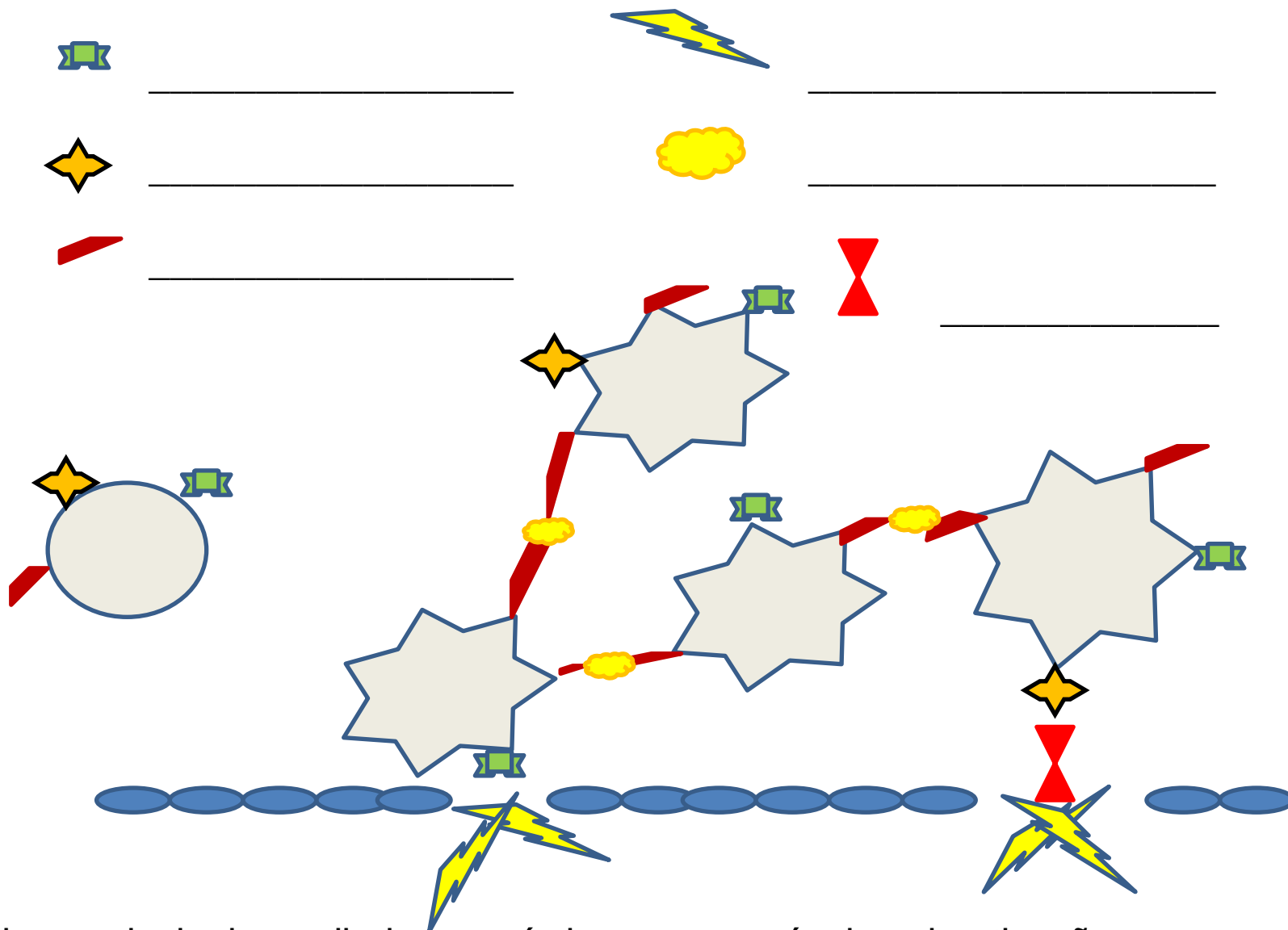
- Colocar 5 mL de sangue total em um tubo de vidro graduado sem anticoagulante e deixar coagular em BM à 37 C
    - Rodar o hematócrito
    - Após 2 horas, retirar o coágulo e centrifugar o soro anotando o volume

$$\% \text{ RC} = \frac{V_{\text{srg}} - V_{\text{soro}}}{V_{\text{srg}}} \times \frac{\text{Ht paciente}}{\text{Ht normal}} \times 100$$

$V_{\text{srg}}$

Ht normal

**VR: 48 a 64%**



Quais os principais mediadores químicos responsáveis pela ativação e agregação plaquetária ?