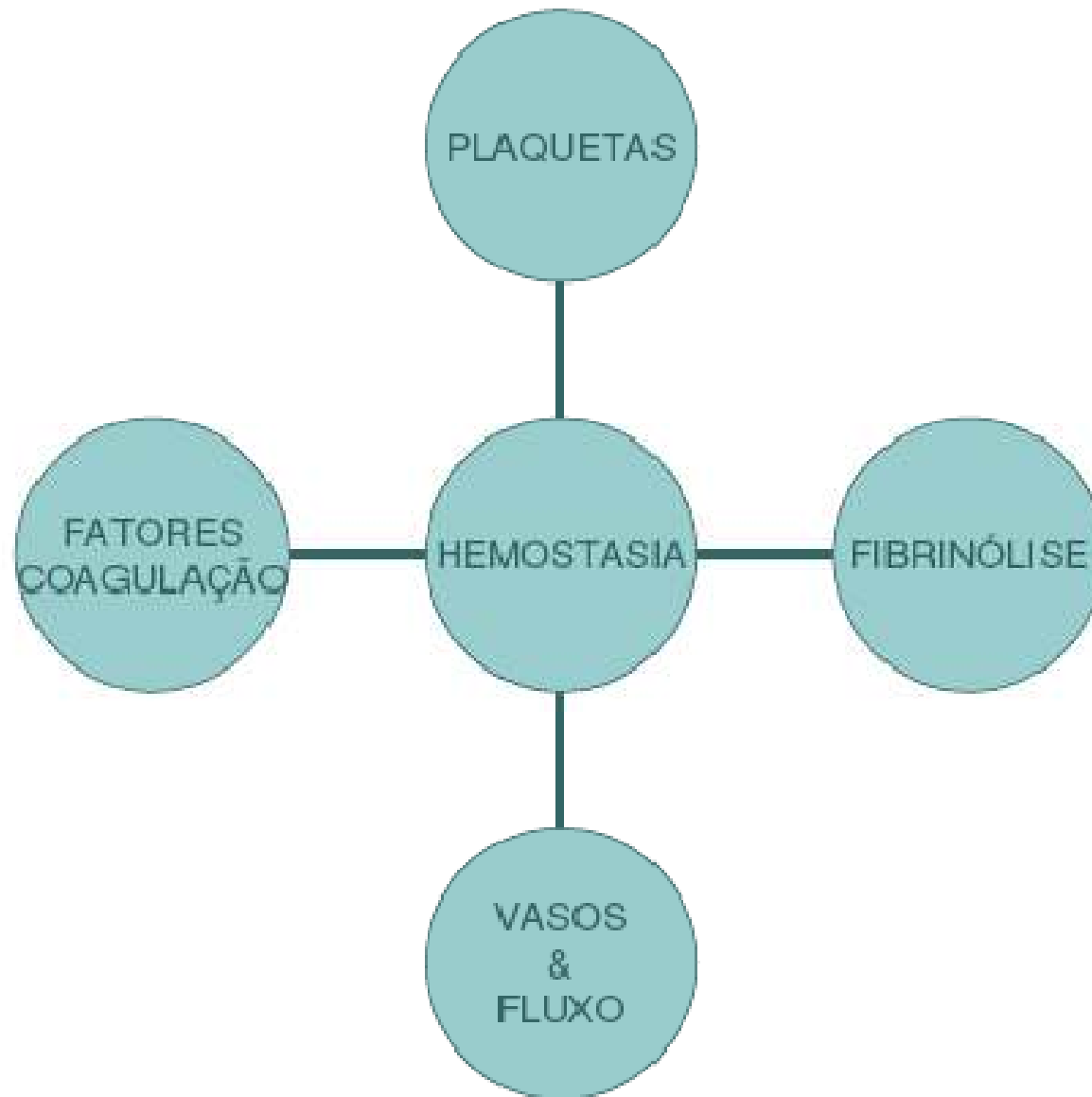
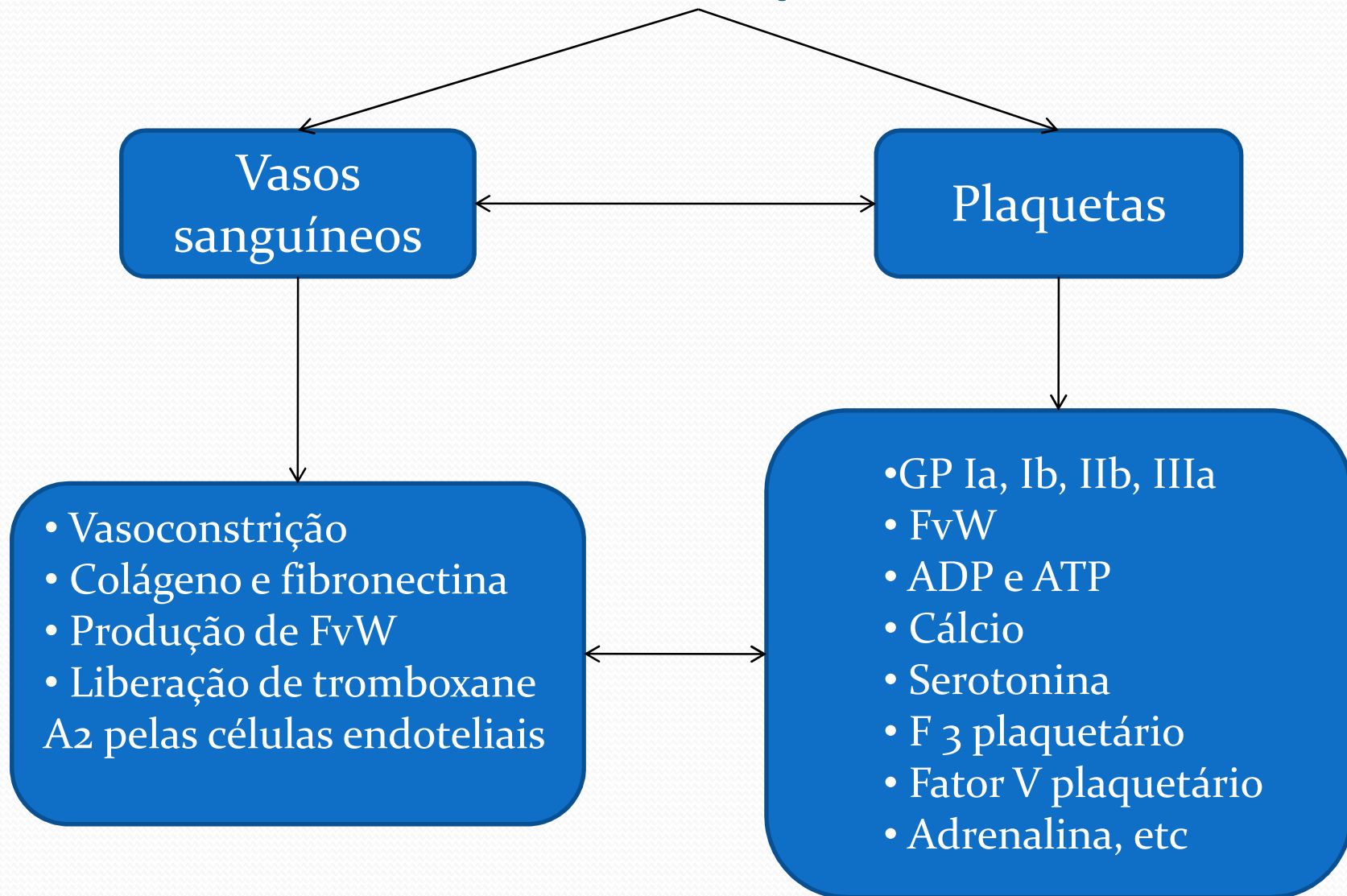


HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

www.profbio.com.br



Hemostasia primária





Hemostasia secundária

- Reações em cascata com envolvimento de diversas proteínas sanguíneas que termina com a formação de uma rede de fibrina.
- Produzidos no fígado.
- Encontradas de forma inativa na corrente sanguínea
- Via intrínseca e extrínseca.: interdependentes.
- A divisão da coagulação em vias intrínsecas e extrínseca ainda é útil para a interpretação de testes laboratoriais.



FATORES DE COAGULAÇÃO

- Os fatores de coagulação são serino proteases que agem clivando outras proteínas.
- Exceção dos fatores V e VIII que são glicoproteínas e do fator XIII que é uma transglutaminase.

FATORES DE COAGULAÇÃO

- I. Fibrinogênio
- II. **Protrombina**
- III. Tromboplastina tecidual
- IV. cálcio
- V. Próacelerina
- VII. **Próconvertina**
- VIII. Fator anti-hemofílico A
- IX. **Fator anti-hemofílico B**
- X. **Stuart Power**
- XI. Fator anti-hemofílico C
- XII. Fator Hageman
- XIII. Fator estabilizador da fibrina



Vitamina K dependente

Fatores de coagulação

- Fatores de contato:
 - XII, XI, pré-calicreína e cininogênio
- Fatores de consumo (não presentes no soro):
 - I,V,VIII,XIII
- Fatores vitamina K dependentes :
 - II,VII,IX e X

Fatores de coagulação

- Vitamina K:
 - Na forma reduzida (KH_2) atua como co-fator da enzima carboxilase que adiciona um carboxil ao ácido glutâmico residual dos fatores II, VII, IX e X e também as proteínas C, S.
 - Os resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico resultantes convertem os precursores em fatores de coagulação ativos .

Fator	Atividade	Meia-vida
Fibrinogênio		90 h
Protrombina	Serino protease	60 h
Fator V	Co-fator	12-36 h
Fator VII	Serino protease	4-6 h
Fator VIII	Co-fator	12 h
Fator IX	Serino protease	20 h
Fator X	Serino protease	24 h
Fator XI	Serino protease	40 h
Fator XII	Serino protease	48-52 h
Fator XIII	transglutaminase	3 -5 dias
Ptn C	Serino protease	8 – 12 h
Ptn S	Co-fator	
Pré calicreína	Serino protease	48 – 52 h



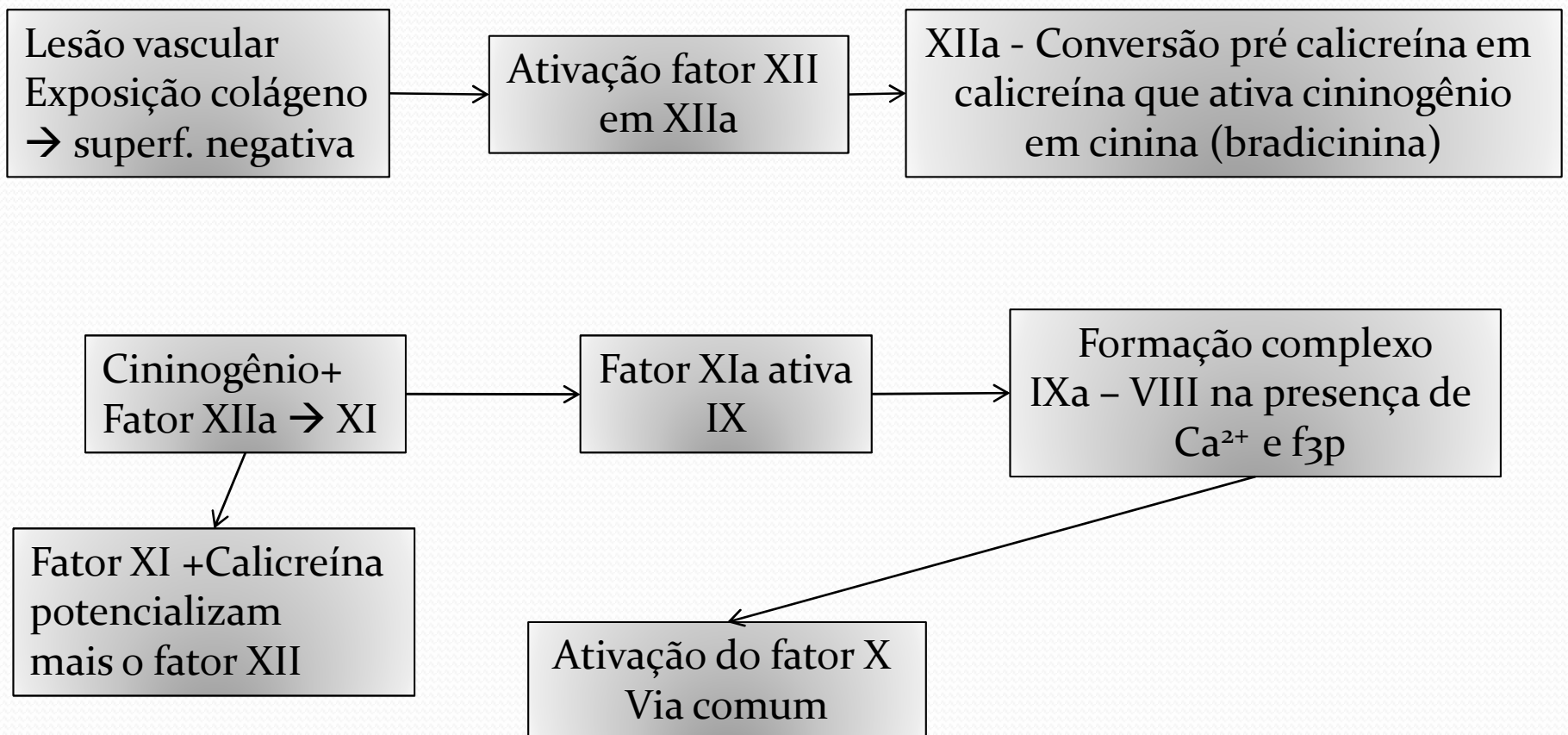
Via intrínseca

- Ativada por colágeno, complexos Ag-Ac, endotoxinas, fosfolípides.
- É mais lenta porém mais importante.

Via extrínseca

- Ativada após lesão tecidual pela liberação do fator III-tromboplastina tecidual.
- Mais rápida.

Via Intrínseca



Via Extrínseca

Lesão vascular – Liberação da
tromboplastina tecidual
(Fator III)

calicreína

III + VII na presença de
 Ca^{2+}

Ativação do fator X
Via comum



Via comum

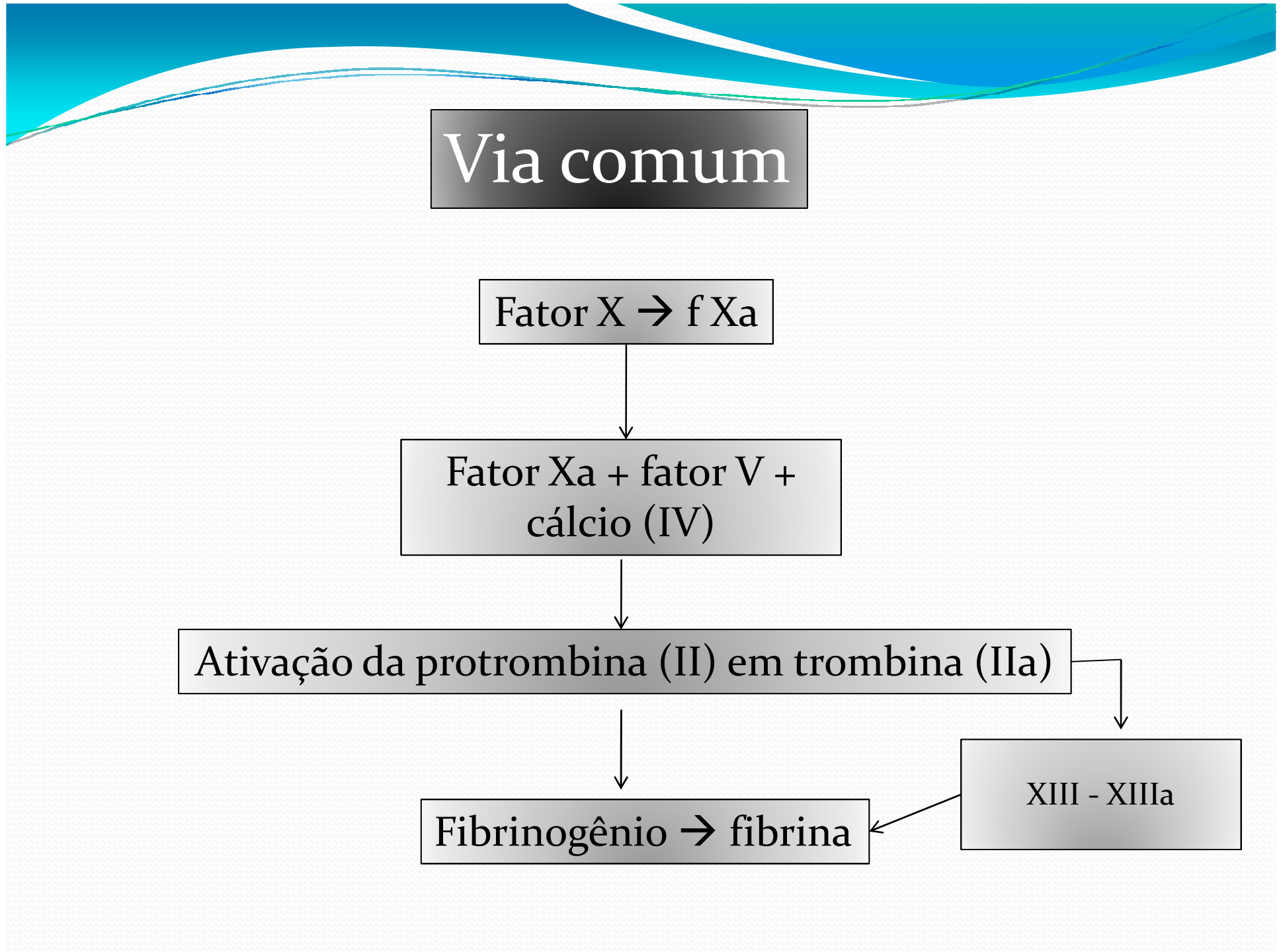
Fator X \rightarrow f Xa

Fator Xa + fator V +
cálcio (IV)

Ativação da protrombina (II) em trombina (IIa)

XIII - XIIIa

Fibrinogênio \rightarrow fibrina



Coagulação

- Fibrinogênio:
 - Formado por 3 cadeias polipeptídicas: α , β e γ ligadas por pontes de dissulfeto.
 - Trombina cliva as ligações peptídicas das cadeias com perda dos fragmentos α e β para produção de fibrina.

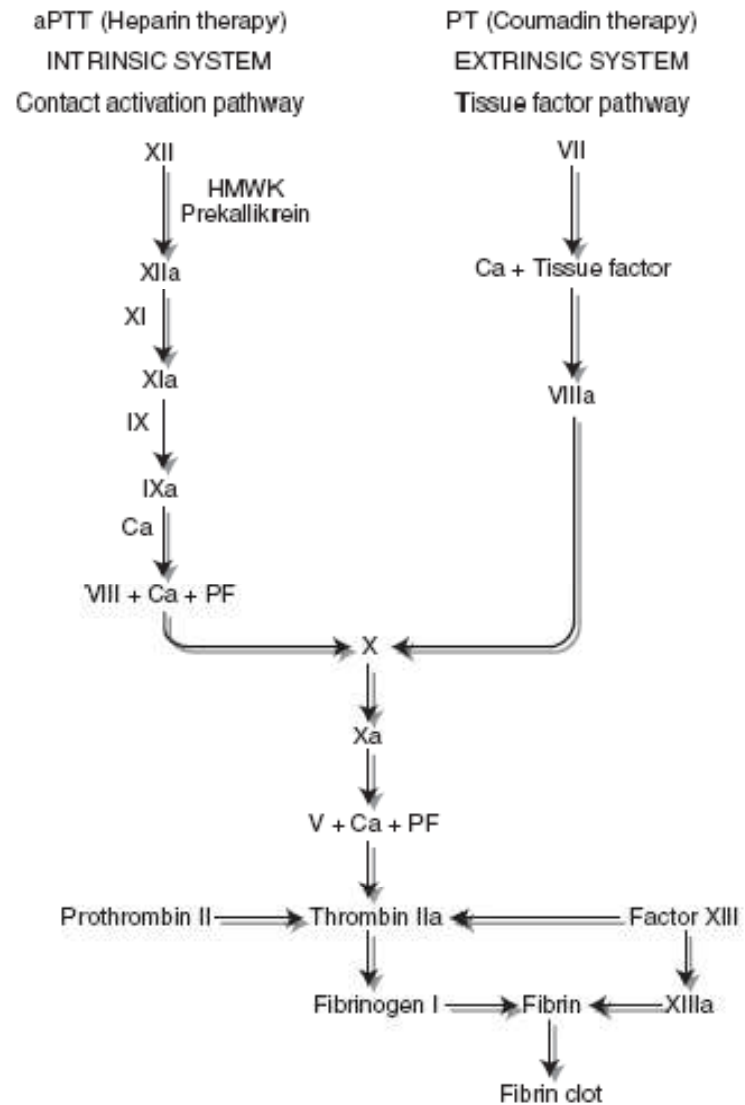


Figure 15.6 In vitro coagulation cascade.



Retração do coágulo

- Formação do coágulo definitivo.
- A retração do coágulo depende do número e função plaquetária, da proteína contrátil plaquetária (trombastenina), da estrutura e da concentração de fibrinogênio, de ATP e magnésio.



Fibrinólise

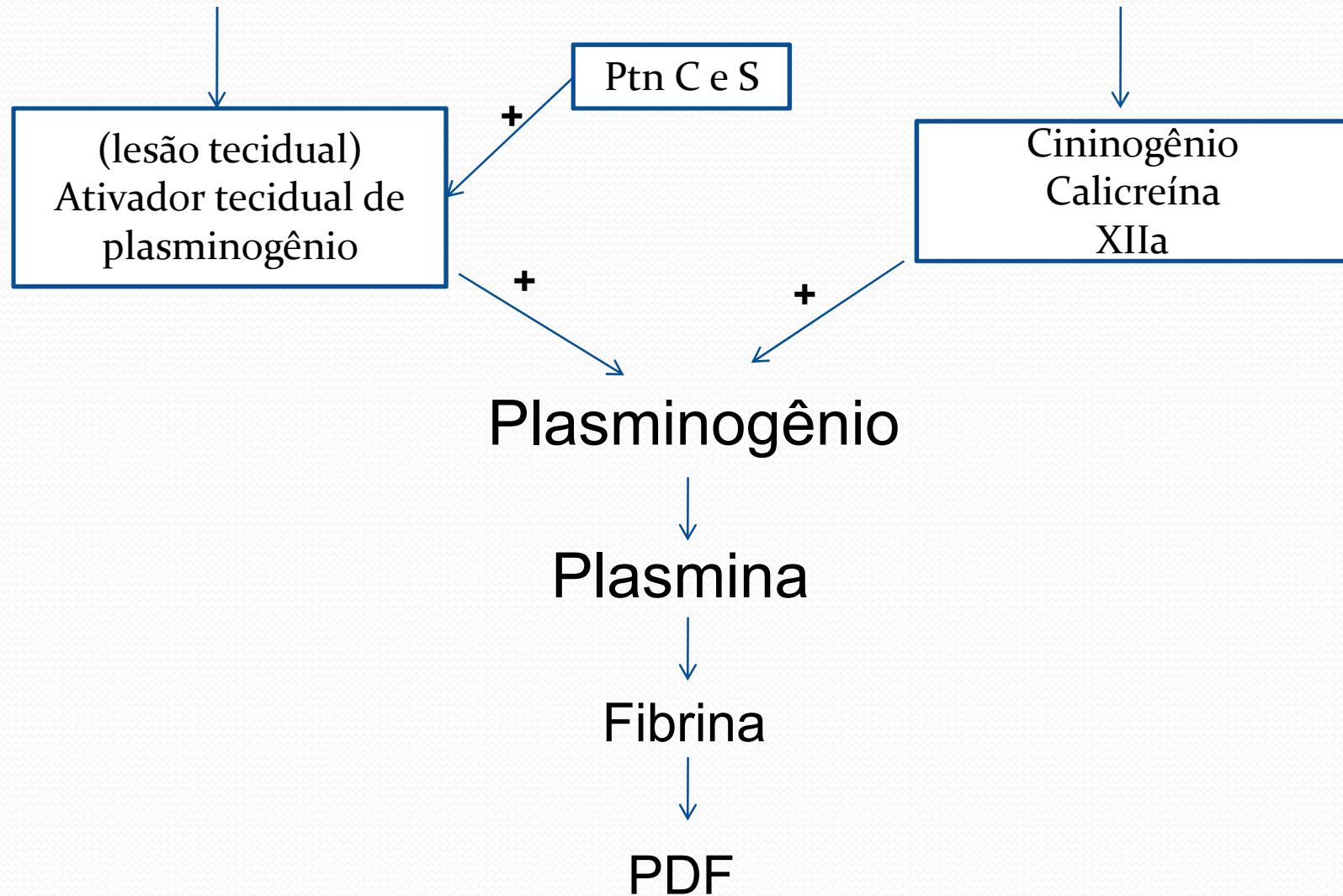
- O sistema fibrinolítico é responsável pela dissolução do coágulo.
- Realizado através da enzima plasmina, que degrada a fibrina e fibrinogênio produzindo produtos de degradação da fibrina (PDF) resultando na diminuição do coágulo e recanalização do vaso.
- Atua sobre o fator V e VIII degradando-os.
- A plasmina é formada à partir de um precursor: o plasminogênio produzido pelo fígado.

Fibrinólise

- Ativadores da fibrinólise
 - Ativadores do plasminogênio:
 - Fator XIIa
 - Calicreína
 - u-Pa – ativador de plasminogênio tipo uroquinases
 - t-PA – ativador de plasminogênio tecidual
 - Proteína C e S: aumentam liberação de t-PA além de clivarem o fator V e VIII
 - Estafilo e estreptoquinases

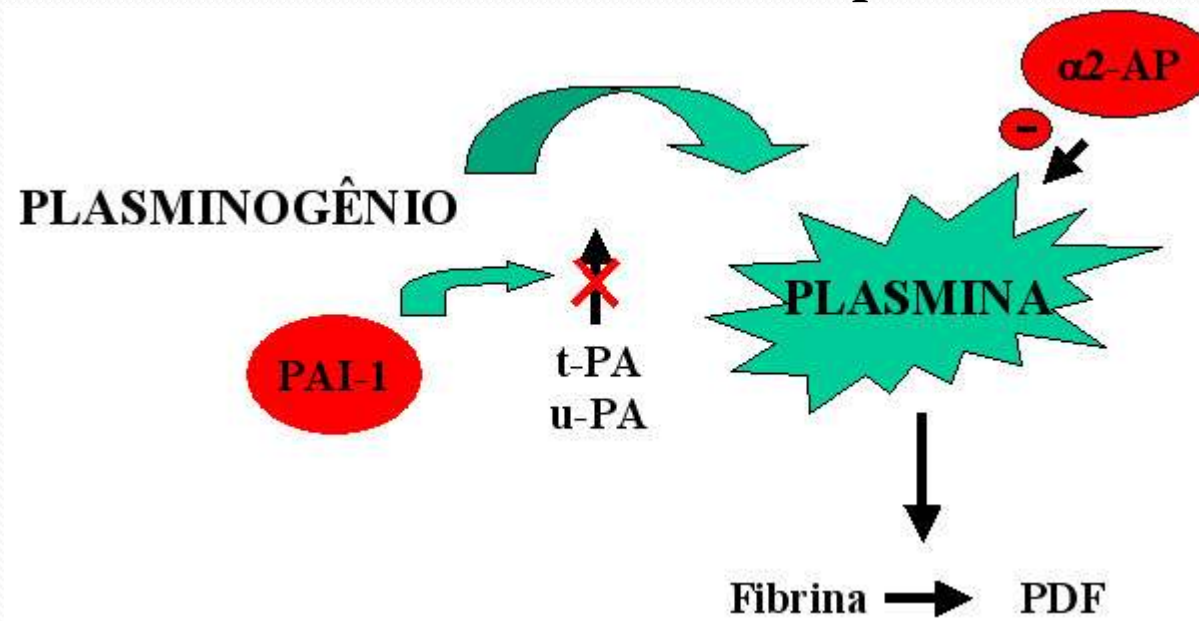
Ativação extrínseca

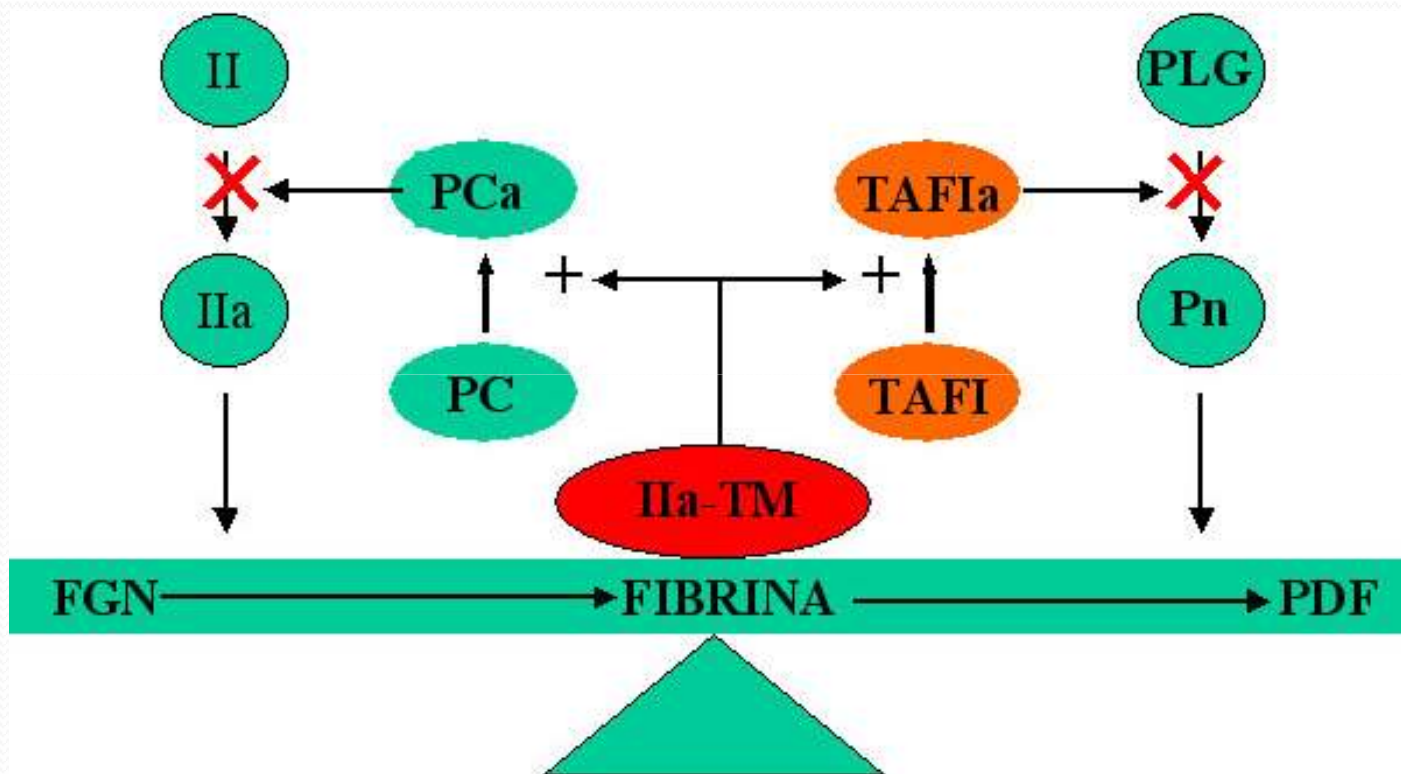
Ativação intrínseca

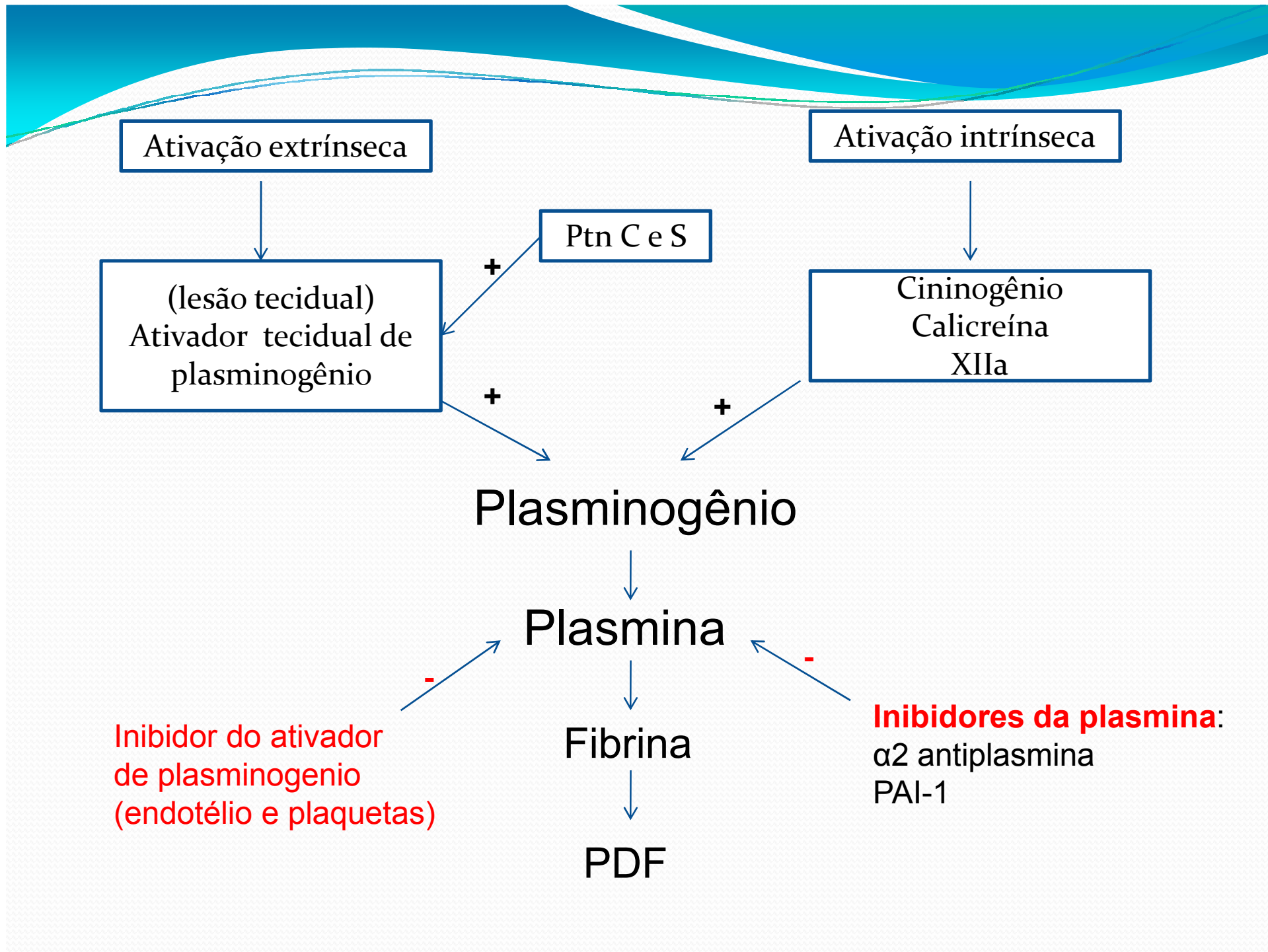


Fibrinólise

- Inibidores da fibrinólise
 - Alfa 2 antiplasmina – α 2-AP (F)
 - Inibidor do ativador de plasminogênio – PAI-1
 - TAFI – Inibidor fibrinólise ativado por trombina

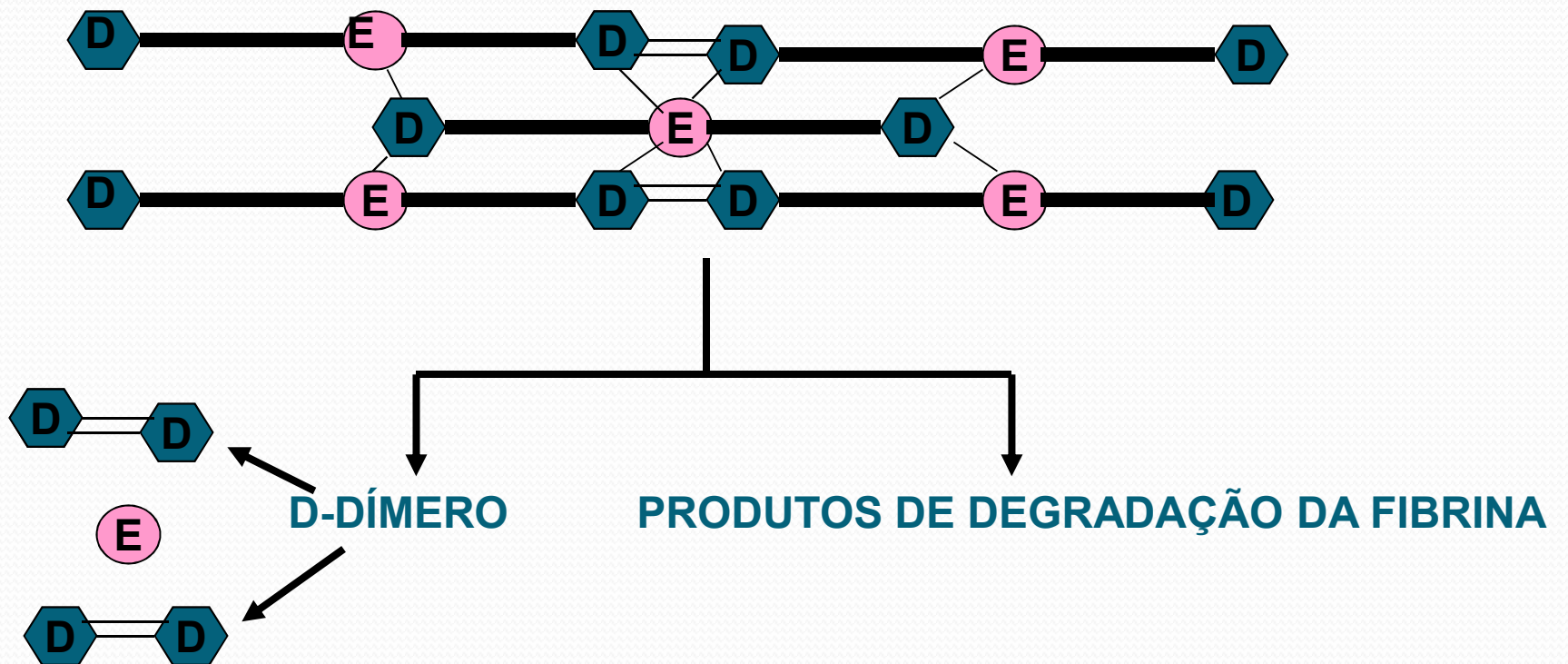




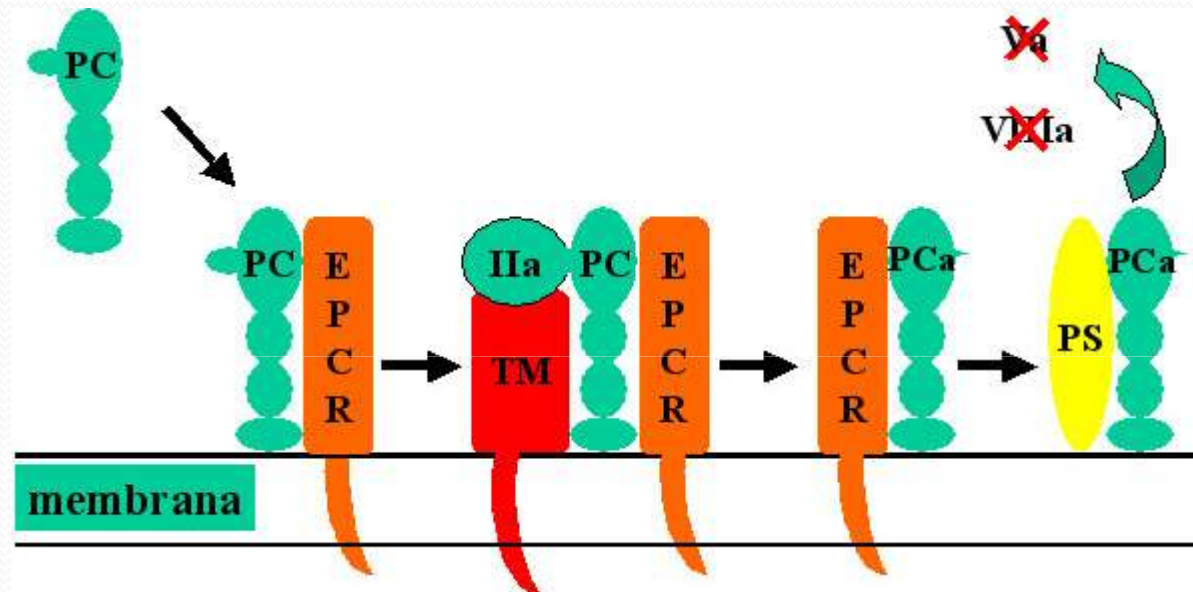


FIBRINÓLISE

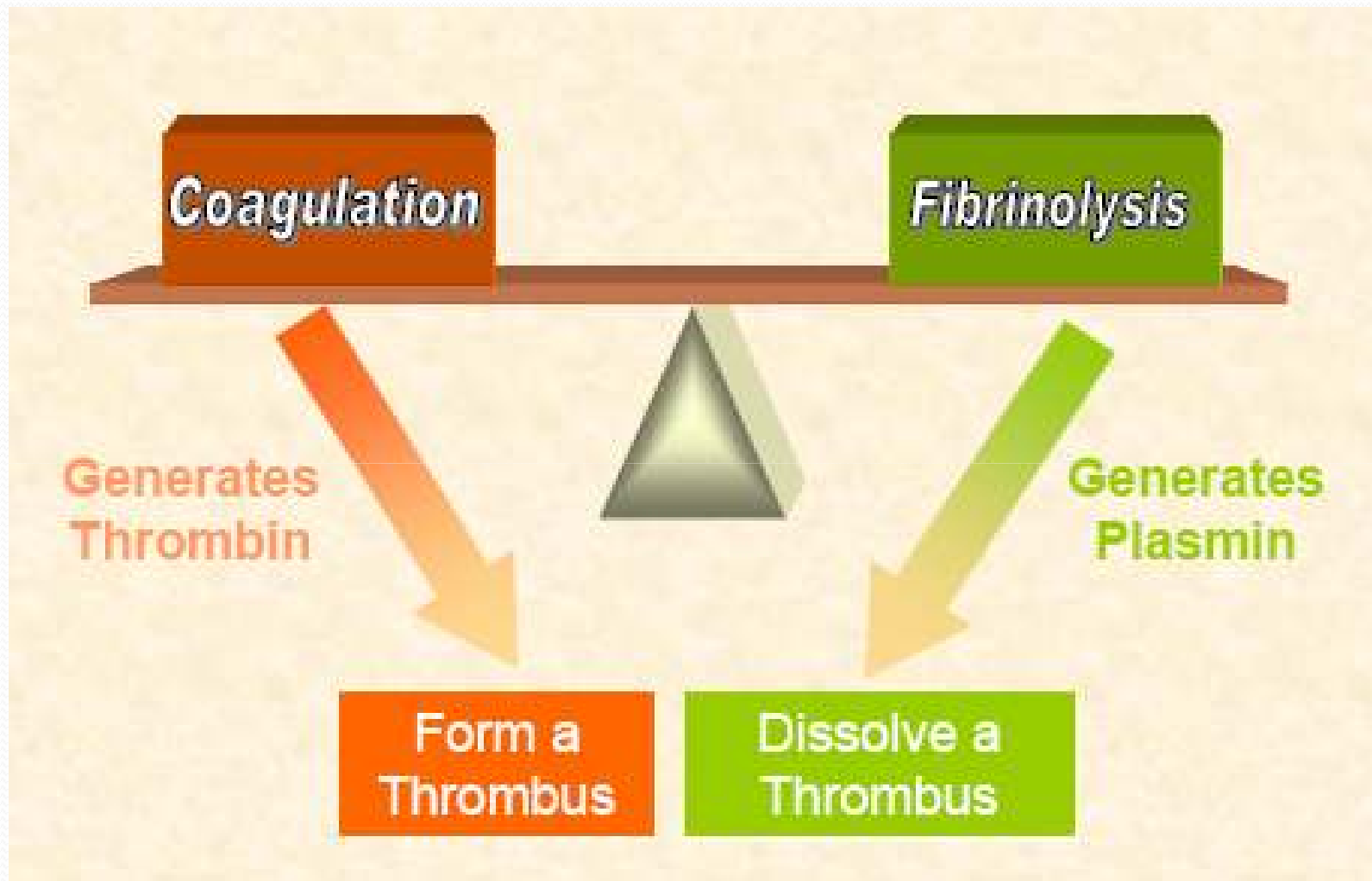
POLÍMERO DE FIBRINA



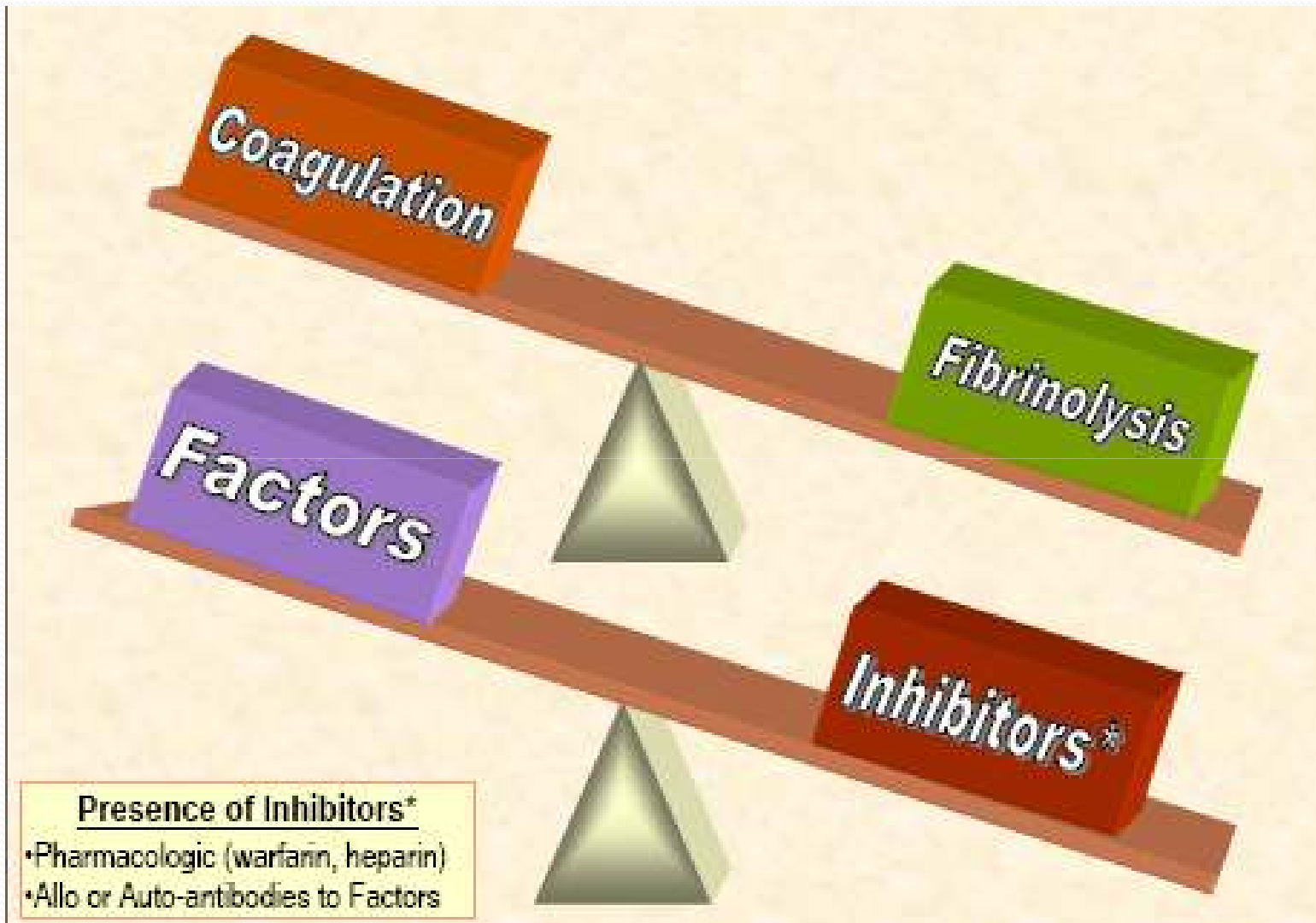
ANTICOAGULAÇÃO



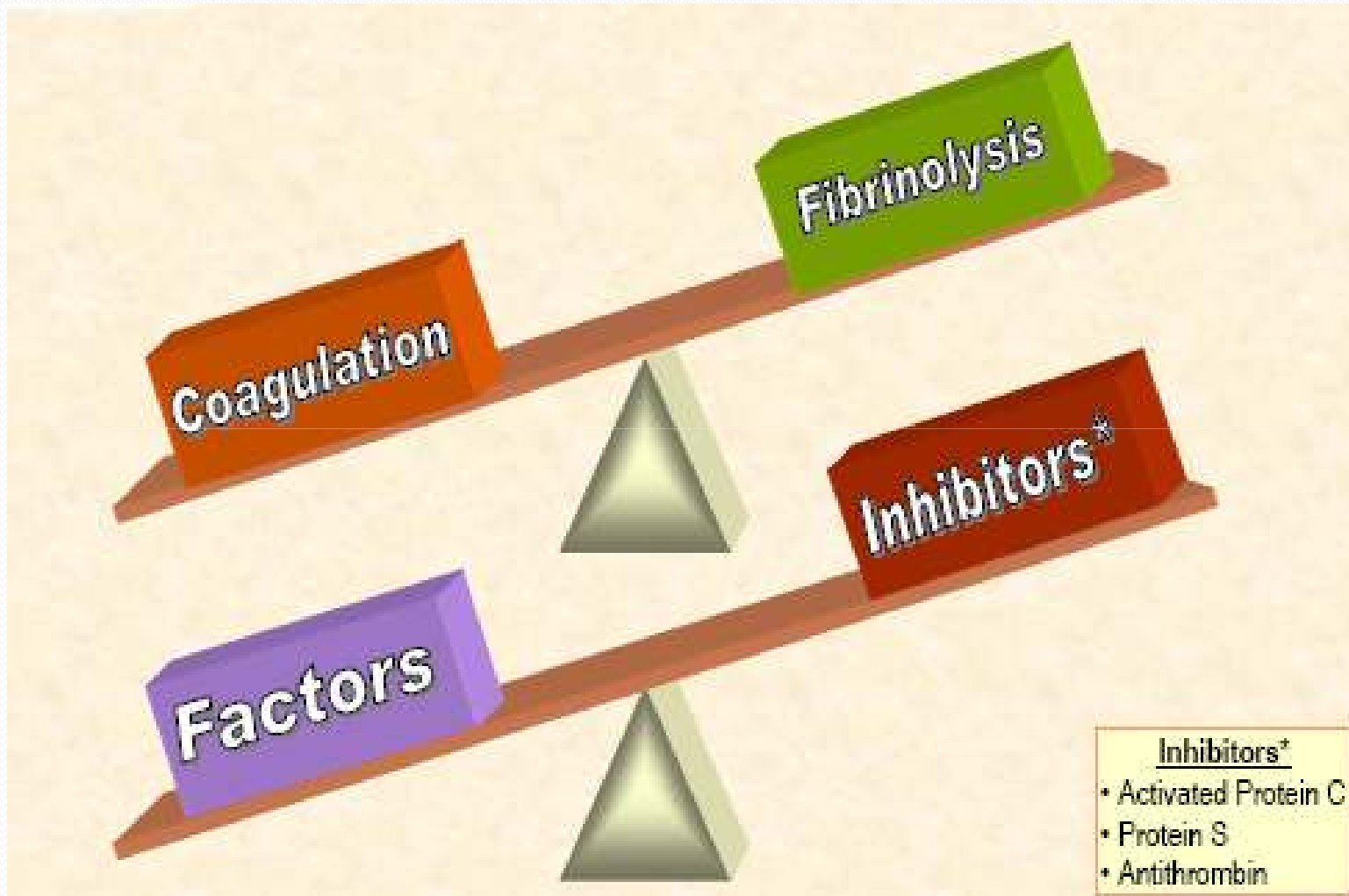
Sistema da proteína C ativada. A ligação da trombina (IIa) ao receptor endotelial trombomodulina (TM) modifica as propriedades da trombina, transformando-a em um potente anticoagulante, por ativar a PC, que, juntamente com seu cofator (PS), inativa os fatores VIIIa e Va, suprimindo a gênese de trombina. EPCR: “endothelial PC receptor” (receptor endotelial da PC).



TROMBOSE



SANGRAMENTO





Avaliação Laboratorial

TP: tempo de protrombina

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TT: tempo de trombina

Dosagem de Fibrinogênio

TS: tempo de sangramento

TC: tempo de coagulação

Coleta do sangue



- Anotar medicamentos em uso
- Coletar o sangue em tubo contendo anticoagulante citrato de sódio 3,8%
- Preencher todo o volume do tubo
- Homogeneizar por inversão
- Centrifugar a amostra
- Analisar imediatamente ou separar a parte líquida (plasma) em outro tubo e congelar



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

Tempo de coagulação

- Tempo necessário para formação de coágulo firme à 37°C quando em contato com a superfície do vidro.
- Avalia mecanismo intrínseco
- Utilizada para monitoramento de terapia com heparina
 - Coletar 5 mL sangue venoso em tubo/seringa (plástico) sem anticoagulante
 - Passar cerca de 1ml em tubos de hemólise
 - Começar a marcar o tempo
 - Incubar em 37 graus e aguardar o início da coagulação
 - Examinar a cada 30 segundos
 - Terminar de marcar o tempo quando os tubos puderem ser totalmente invertidos

Valor de ref: 5 a 10 minutos

Tempo de protrombina

(via extrínseca da coagulação)

- Incubar:
- 0,2 mL de tromboplastina tecidual + plasma (37 graus)+ Cálcio
- Começar a marcar o tempo
- Verificar a formação de fibrina
- Terminar de marcar o tempo.
- **Valor de ref: 11,0 a 14,6 segundos**

Tempo de protrombina

- Utilização de diferentes tipos de fator tissular na obtenção do TP
- Padronização pela OMS: Os fabricantes de reagentes foram orientados a comparar as tromboplastinas produzidas com a tromboplastina de referência mundial da OMS e calcular o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) **para cada lote de reagente** produzido.
- O valor do ISI é usado para calcular o INR (Internacional Normalized Ratio), que nada mais é que o TP "corrigido ou normalizado".

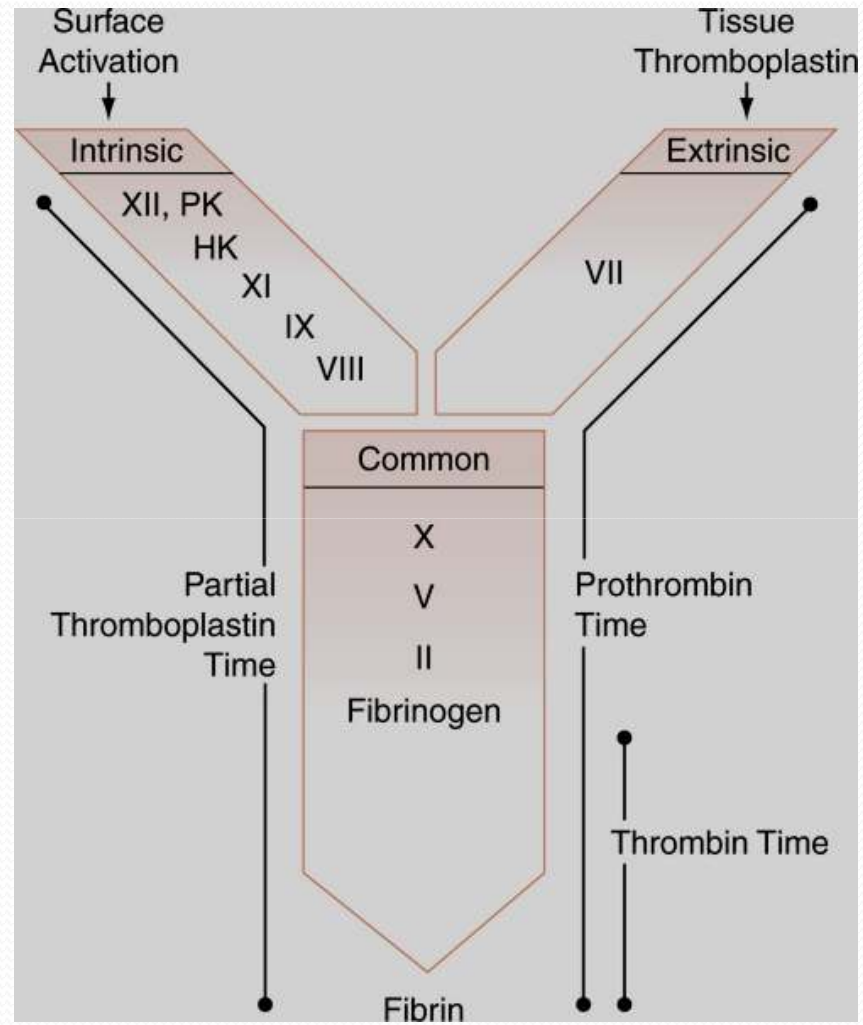
Atividade da protrombina %

- Para o cálculo do INR cada fabricante do fator tissular fornece o ISI. Normalmente o ISI fica entre 1,0 e 1,4.
- $INR = (TP_{teste} / TP_{pool\ normal})^{ISI}$
- **O USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS É AVALIADO SOMENTE PELO INR**

$$INR = \left(\frac{TP_{teste}}{TP_{poolnormal}} \right)^{ISI}$$

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) - via intrínseca

- Avalia todos os fatores menos o VII
- Incubar:
- 0,1 mL de plasma e 0,1 Ml de reagente
- Fosfolípidos (substitui o fator 3 plaquetário) + Cálcio + Plasma (37 graus)
- Começar a marcar o tempo
- Verificar a formação de fibrina
- Terminar a marcação do tempo
- **Valor de ref: 25 a 36 segundos**



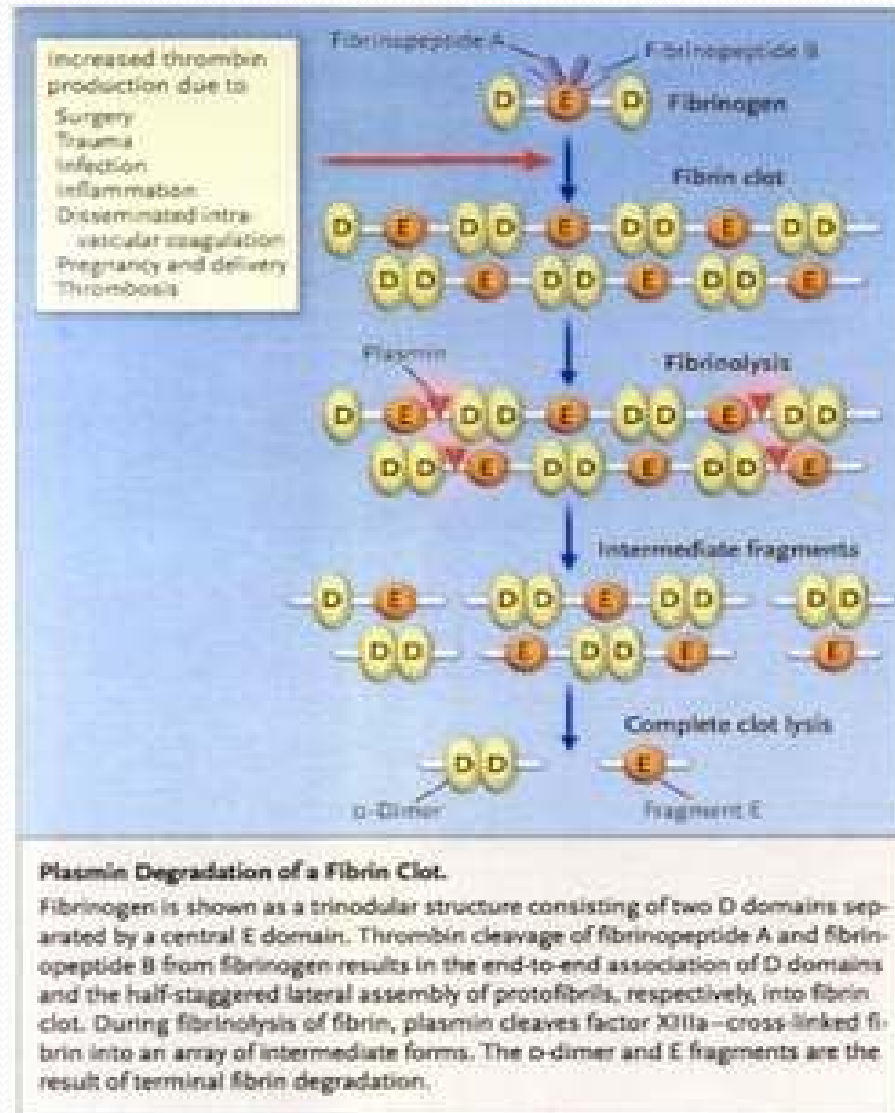


TT – Tempo de trombina

- Prova que avalia a via comum e o fibrinogênio plasmático
- Determina a presença de CIVD
- Formação do coágulo a partir da adição de trombina bovina (solução preparada e estável por 20' a 37 °C)
- Adicionar 0,2 mL de trombina a 0,2 mL de plasma citratado
- Começar a marcar o tempo
- Verificar a formação de fibrina
- Terminar a marcação do tempo
- **Valor de ref:** 12 a 18 segundos

Dímeros-D

São os produtos da degradação da fibrina pela plasmina.



Dímeros D – produtos de degradação da fibrina

- Utilizado para a avaliação de tromboembolismo venoso agudo e tromboembolismo pulmonar
- Produto de degradação da fibrina pela plasmina
- A fibrinólise endógena leva à formação do DD, que é detectado uma hora após formação do trombo e permanece elevado em média 7 dias

DD

- Dosagem realizada através de imunoensaios
 - Aglutinação em látex
 - Elisa

Dosagem de fibrinogênio

- Método de Clauss
 - Avalia a taxa de conversão de fibrinogênio em fibrina na presença de excesso de trombina
 - VR: 200 a 400 mg/dL

