

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

COAGULATION DISORDERS

Fabiano de Abreu Rodrigues[1], Natália Barth[2]

e24114
https://doi.org/10.53612/recisatec.v2i4.114

PUBLICADO : 04/2022

RESUMO
O sangue é composto por várias substâncias, onde cada uma delas tem uma função. Dentre essas substâncias, encontram-se as proteínas denominadas fatores de coagulação, que ajudam a estancar sangramentos quando ocorre o rompimento dos vasos sanguíneos. Desequilíbrios, erros na formação ou deficiências destas proteínas, podem ocasionar desordens de hiper ou hipocoagulação. Neste artigo serão abordadas as tromboses e hemofilias, assim como o tratamento e a prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Distúrbios da coagulação. Tromboses. Hemofilias.

ABSTRACT
Blood is composed of several substances, each of which has a function. Among these substances are proteins called coagulation factors, which help to stop bleeding when blood vessels are ruptured. Imbalances, errors in the formation or deficiencies of these proteins can lead to hyper- or hypocoagulation disorders. This article will discuss thrombosis and hemophilia as well as treatment and prevention.

KEYWORDS: *Coagulation disorders. Thrombosis. Hemophilia.*

INTRODUÇÃO

As perturbações da coagulação são condições que afectam as actividades de coagulação do sangue. Hemofilia, doença de Von Willebrand, deficiências do factor de coagulação, estados hipercoaguláveis e trombose venosa profunda são todas desordens da coagulação. Podemos referir que os distúrbios de coagulação se referem a condições que afectam a forma como o corpo controla a coagulação sanguínea. Se o sangue de uma pessoa não coagular, ou coagular, normalmente, pode sofrer complicações por sangramento excessivo após lesão ou cirurgia ou por ter bloqueios que impedem o fluxo sanguíneo. Os distúrbios de coagulação provocam que o corpo forme demasiados ou poucos coágulos de sangue. São geralmente devidos a uma mutação genética e são muitas vezes tratáveis com medicamentos. As perturbações da coagulação podem causar hemorragias excessivas se o corpo for incapaz de formar coágulos de sangue adequadamente. Noutros casos,

[1] Logos University international
[2] Biomédica Auditora Interna NBR ISO 9001:2015 e NBR ISO/IEC 17025:2017. Docente e tutora de cursos de graduação e pós-graduação EAD e presencial. Doze anos de experiência como plantonista em todos os setores do laboratório de análises clínicas. Responsável técnica do setor de Microbiologia e Controle de Qualidade. Implantação de novas metodologias, validação, criação de POPs e treinamento de equipes. Garantia da qualidade na indústria alimentícia e farmacêutica. Mestre em ciências médicas e pós-graduada em biologia molecular, docência e acreditação hospitalar.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

podem fazer com que o corpo produza coágulos de sangue muito rapidamente e aumentar o risco de obstrução dos vasos sanguíneos.

A genética pode causar muitos tipos de distúrbios de coagulação. As pessoas herdam estas alterações genéticas dos seus pais biológicos, ou adquirem-nas após o nascimento. Os genes fornecem instruções sobre como o corpo faz coágulos de sangue - algumas mutações genéticas provocam erros na formação de coágulos de sangue, o que pode levar a uma desordem. Por exemplo, a hemofilia é uma condição que as pessoas normalmente herdam de um dos pais. É devido a uma mutação no cromossoma X que afecta os factores de coagulação VIII ou IX. Os homens possuem normalmente um cromossoma X e um Y, enquanto que as mulheres têm frequentemente dois cromossomas X. Devido a ter apenas uma cópia de um cromossoma X, os machos são mais propensos a desenvolver hemofilia na Fonte de Confiança.

A maioria das pessoas com a doença de von Willebrand herdam uma mutação genética que afecta a produção do factor von Willebrand. Em casos raros, a mutação pode ocorrer espontaneamente ou devido a outro problema médico sem um historial familiar da doença.

A causa do distúrbio de coagulação nem sempre é clara. Por exemplo, a deficiência de vitamina K com hemorragia pode ser devida a bebés que não recebem uma injecção de vitamina K à nascença, que têm doenças hepáticas ou digestivas, ou que têm um progenitor biológico que usa certos medicamentos, tais como isoniazida.

Alguns factores de risco de distúrbios de coagulação podem incluir a:

- idade, tais como recém-nascidos para deficiência de vitamina K ou adultos mais velhos em hemofilia A
- uma história familiar da condição
- ser homem
- outras condições médicas, tais como cancro, doenças auto-imunes, ou doenças hepáticas
- transfusões de sangue
- obesidade
- infecções
- medicamentos, tais como antibióticos, anticoagulantes
- cirurgia
- medicamentos à base de hormonas, tais como pílulas anticoncepcionais
- gravidez e parto
- inactividade física e permanência sentada por longos períodos
- dispositivos médicos que aumentam o fluxo sanguíneo



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

A trombose

A trombose é o processo de formação do trombo, o trombo é definido como uma massa sólida formada na luz dos vasos ou do coração com os elementos do sangue *in vivo* (SILVA *et al*., 2010). A trombose pode ocorrer em diversas partes do corpo e é classificada segundo a localização do trombo:

- **Trombose venosa ou tromboflebite**: os trombos formam-se no interior de uma veia, normalmente nos membros inferiores, são ricos em hemácias e fibrinas e pobres em plaquetas. A complicação mais grave de uma trombose venosa nos membros inferiores é a liberação de um trombo, que recebe o nome de êmbolo, o qual pode obstruir uma artéria pulmonar, dando origem a uma embolia pulmonar.

- **Trombose arterial:** os trombos formam-se no interior de uma artéria, são constituídos principalmente de plaquetas e fibrinas. As localizações mais graves são as artérias cerebrais, retinianas, coronárias, intestinais e as dos membros inferiores. A obstrução parcial destas artérias e a consequente isquemia ou déficit de oxigênio no tecido por elas irrigado podem determinar vários tipos de manifestações que em casos mais graves levam a infarto cerebral e do miocárdio.

- **Trombose cardíaca**: Corresponde à formação de trombos no interior das cavidades cardíacas e produz-se quando, por alguma razão, o sangue circula pelo interior deste órgão de forma muito lenta ou com uma considerável turbulência. A presença de trombos na cavidade cardíaca não costuma gerar grandes complicações no interior do próprio coração. Entretanto, como estes trombos se fragmentam com alguma frequência, acabam por dar origem a êmbolos que podem obstruir artérias e veias pelo corpo todo (SILVA *et al.,* 2010).

Os fatores de risco para trombose são classificados em adquiridos e genéticos.
Dentre os fatores adquiridos estão:

Para trombose venosa: o envelhecimento, obesidade, intervenções cirúrgicas, imobilização prolongada, varizes, insuficiência cardíaca, administração de hormônios esteroides, gravidez e câncer.

Trombose arterial: história familiar, sexo masculino, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aterosclerose, hipertensão arterial, diabetes e o tabagismo.

Trombose cardíaca: valvulopatias, determinadas arritmias, endocardite e insuficiência cardíaca (ZÉTOLA, 2001; BAUDUER; LACOMBE, 2005).

Dentre os fatores genéticos estão:

Genes candidatos a mutações que predispõem a trombose por terem atividade diminuída:



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

Antitrombina III, Proteína C, Proteína S, Fibrinogênio, Plasminogênio, Ativador tipo tissular do fibrinogênio, Fator XII, Trombomodulina, Inibidor da rota do fator tissular, Co-fator II da heparina, α2-glicoproteína, α2-macroglobulina, α2-antitripsina, Pró-uroquinase e Pré-calicreína.

Genes candidatos a mutações que predispõem a trombose por terem atividade aumentada: Fator tissular, Fator VIII, Fibrinogênio, Fator VII, Protrombina, Inibidor-1 do ativador do fibrinogênio, fator von Willebrand, lipoproteína (a), Glicoproteína rica em histidinas, α2-antiplasmina, Inibidor da proteína C, Fator IX, Fator X e Fator V.

Bases moleculares envolvidas nas tromboses

A proteína C limita a via intrínseca da coagulação impedindo a formação de coágulo trombótico excessivo. Quando há a deficiência congênita heterozigota da proteína C, ou seja, quando a redução do nível da proteína C gira em torno de cinqüenta por cento, geralmente ocorre a instalação da trombose a partir da segunda ou terceira décadas de vida por ocasião de traumas, cirurgias, etc. A deficiência congênita na forma homozigótica é incompatível com a vida (DUQUE; MELLO, 2003).

Uma mutação de ponto no gene do fator V que o torna Fator V de Leiden (pois foi descoberto na universidade de Leiden) aumenta sua ação por não sofrer bloqueio natural da proteína C, o que facilita a formação de trombos. A mutação do fator V de Leiden heterozigótica aumenta em 3-8 vezes o risco de tromboembolismo, enquanto a mutação homozigótica aumenta em 50-80 vezes este risco (BAUER; ROSENDAAL; HEIT, 2002).

A protrombina é precursora da trombina e induz a formação de fibrina, também se liga a trombomodulina ativando o sistema da proteína C que tem papel fundamental no equilíbrio anticoagulante. A mutação G20210A do gene da protrombina pode facilitar a incidência de trombose venosa ou arterial (coronarianas, cerebrais). Nos indivíduos heterozigotos, a incidência do distúrbio é entre 1% e 4% (HERKENHOFF *et al.,* 2012).

Diagnóstico molecular das tromboses

Nos casos de portadores de mutações que geram a deficiência de antitrombina, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, resistência à proteína C ativada, hiperhomocisteinemia, síndrome do anticoagulante lúpico, síndrome dos anticorpos antifosfolipidos, desfibrinogenemia, deficiência do fator II da heparina, deficiência de plasminogênio, entre outros, os métodos diagnósticos mais usuais ainda são por dosagem funcional e métodos imunológicos. No entanto, para a análise da mutação do fator V de Leiden e mutação G20210A do fator II somente existem métodos moleculares sendo que o mais utilizado e de melhor sensibilidade e especificidade para estas mutações são a PCR seguida de RFLP.

Grandes centros de pesquisa e laboratórios mais especializados já utilizam PCR em tempo real, que diminui muito os riscos de contaminação, pois as duas etapas que são utilizadas na técnica



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

anterior, na PCR em tempo real são feitas em um único tubo sem manipulação. Para todas as causas genéticas de trombofilia é possível se usar a biologia molecular, no entanto , esta ainda não é uma realidade no país (OLIVEIRA-FILHO *et al*., 2009; SILVA *et al*., 2010).

Hemofilias

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação podendo ser adquirida ou hereditária, são de herança recessiva ligada ao cromossomo X. As formas adquiridas, mais raras, são devidas a autoanticorpos, associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática. Já as formas hereditárias ocorrem quase que exclusivamente em indivíduos do sexo masculino, com mãe portadora (cerca de 70% dos casos). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de mutação nova, evento que pode acometer a mãe ou o feto. Apesar de muito raro, a hemofilia pode acontecer em mulher, decorrente da união de homem com hemofilia e mulher portadora. Mulheres filhas de homem hemofílico obrigatoriamente serão portadoras da doença. A hemofilia A é conhecida como hemofilia clássica e ocorre com frequência de 4:1 de hemofilia B (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009; REZENDE, 2010)

O papel dos fatores VIII e IX no processo de coagulação

Fator VIII:

Na fase plasmática da coagulação a fibrina recém-formada ativa o fator VIII que se ativa tornando-se fator VIIIa que juntamente com o o fator Va aceleram em mais de mil vezes a conversão de proteínas inativas (zimogênios) circulantes no plasma para suas formas ativas (proteases), essa conversão é essencial para a formação dos complexos tenase e protrombinase. Esses complexos protease-cofator formados nas superfícies celulares (plaquetas e endotélio), na presença de íons cálcio desencadeiam uma cascata de reações que resulta na geração de trombina e formação de fibrina.

Fator IX:

Via intrínseca: Após a exposição do colágeno, da pré-calicreína, do cininogênio de alto peso molecular (HMWK), dos fatores XI e XII as cargas negativas na superfície endotelial do vaso sanguíneo, a pré-calicreína então converte-se em calicreína e esta ativa o fator XII. O fator XII ativado (XIIa) converte mais pré-calicreína em calicreína e ativa o fator XI. Na presença de íos cálcio, o fator XI ativado ativa o fator IX. Por sua vez o fator IX ativado (IXa) junto com o fator VIII ativado (VIIIa) levam à ativação do fator X. Deste modo, o complexo enzimático constituído pelo fator X ativado juntamente com o fator V ativado e Cálcio iônico denomina-se Protrombinase (REZENDE, 2010).



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

Via extrínseca: o complexo Fator Tecidual/Fator VII ativado é o principal ativador do Fator IX. Uma célula (fibroblasto, monócito ou endotelial) expressa o fator tecidual (FT) que se associa com o fator VII ativado (VIIa) e conduza à geração de fator Xa, IXa e trombina. Após esta fase, a reação se move para a superfície das plaquetas que são ativadas juntamente com os co-fatores da coagulação (fator V e fator VIII). O fator VIII ativado (VIIIa) é o co-fator do Fator IX ativado (IXa) e ativa o fator X convertendo-o em FXa. Este se associa com o fator V ativado (Va) formando o complexo FXa/FVa/Ca^{2+}/fosfolipídeos, que resulta na formação de trombina que converte o fibrinogênio em fibrina e consequentemente se transforma em coágulo (CASTILHO-FERNANDES; PESSOLATO; FONTES, 2012).

Diagnóstico das hemofilias

Para os 20-30% dos pacientes que não apresentam história familiar da doença o diagnóstico é feito dosando-se a atividade dos fatores VII e IX no plasma.

Hemofilia A: As técnicas utilizadas para a análise do DNA podem ser diretas ou indiretas. As indiretas são baseadas em análise de ligação e empregam marcadores polimórficos específicos. Enquanto as diretas são baseadas em diversas técnicas moleculares que permitem a identificação precisa da mutação. No entanto, o extenso tamanho do gene do FVIII se torna uma dificuldade por ser um gene muito complexo e possuir uma grande diversidade de mutações. Mutações envolvendo grandes sequências de DNA, deleções, inserções ou rearranjos podem ser identificadas por meio de Southern blotting. Para a detecção da inversão do intron 22, vêm sendo utilizadas técnicas de PCR longa e mais recentemente por técnica de PCR multiplex. Mutações envolvendo pequenas alterações na sequência de DNA (mutações em ponto) utiliza-se a amplificação por PCR, seguida de um ensaio de mobilidade eletroforética (DGGE - *Denaturing, Gradient Gel eletrophoresis*, SSCP - *Single Strand Conformation Polymorphism*, CSGE - *Conformation Sensitive Gel Eletrophoresis*, DHPLC - *Denaturing High Performance Liquid Chromatography*, e CCMA - *Chemical Cleavage Mismatch Analysis*) e/ou sequenciamento (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009).

Hemofilia B: Como a maioria do exons do gene da hemofilia B (fator IX) são curtos, é possível fazer o sequenciamento direto de um exon completo após amplificação por PCR. No entanto como alternativas mais baratas e rápidas, utiliza-se a análise indireta com técnica de RFLP que utiliza enzimas de restrição específicas para regiões do fragmento amplificado, STS que analisa repetições curtas em tandem ou VNTR que avalia repetições de número variável em tandem, estas três técnicas podem ser analisadas por Southern blotting utilizando marcadores fluorescentes ou por corrida em gel de agarose (SALAZAR-SÁNCHEZ, 2004).

TRATAMENTO

A melhor abordagem de tratamento dependerá do tipo de distúrbio de coagulação, da sua gravidade, e da saúde geral da pessoa. Os tratamentos visam tipicamente gerir os sintomas e reduzir



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

o risco de complicações. Os médicos podem recomendar um ou mais medicamentos, incluindo medicamentos anti-fibrinolíticos para tratar hemorragias após o parto ou cirurgias, pílulas anticoncepcionais para reduzir a hemorragia menstrual, medicamentos imunossupressores, suplementos de vitamina K, anticoagulantes para reduzir o risco de coagulação em pessoas com estados hipercoaguláveis, inibidores de trombina ou trombolíticos.

Os médicos podem também recomendar outros tratamentos, tais como a terapia de substituição de factores. Isto envolve a substituição de factores de coagulação em falta, utilizando dádivas de sangue ou substituições de um laboratório.

As pessoas que experimentam um coágulo de sangue podem necessitar de cuidados de emergência. A remoção de trombos assistidos por cateter envolve um médico que utiliza um tubo flexível para quebrar coágulos de sangue - podem inserir filtros de veia cava nas veias profundas para apanhar coágulos de sangue antes de viajarem para os pulmões ou coração.

CONCLUSÃO

As perturbações da coagulação afectam a capacidade do corpo de formar coágulos de sangue - ou causam muito poucos ou muitos coágulos de sangue, ambos podendo ter consequências graves. Algumas perturbações da coagulação são genéticas e podem passar através das famílias. No entanto, as pessoas podem também adquiri-los durante a sua vida a partir de certos medicamentos ou condições.

Qualquer pessoa que apresente sinais de uma perturbação da coagulação deve contactar imediatamente um médico. Os tratamentos incluem tipicamente um ou mais medicamentos para gerir a condição, enquanto que algumas pessoas podem necessitar de tratamentos adicionais, tais como a substituição de factores.

REFERÊNCIAS

BAUDUER, F.; LACOMBE, D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. **Molecular Genetics and Metabolism,** v. 86, p. 91-99, 2005.

BAUER, K. A.; ROSENDAAL, F. R.; HEIT, J. A. Hipercoagulability: too many tests, too much conflicting data. **Hematology,** p. 353-68, 2002.

CASTILHO-FERNANDES, A.; PESSOLATO, A. G. T.; FONTES, A. M. Hemofilia B sob um olhar panorâmico. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde,** Três Corações, v. 10, n. 1, p. 275-289, 2012.

DUQUE, F. L. V.; MELLO, N. A. Trombogênese – Trombofilia. **J Vasc Br**, v. 2, n. 2, 2003.

HERKENHOFF, M. E. Análise da mutação G20210A no gene da protrombina (fator II) em pacientes com suspeita de trombofilia no sul do Brasil. **J Bras Patol Med Lab,** v. 48, n. 2, p. 85-89, abr. 2012.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA
ISSN 2763-8405

OLIVEIRA FILHO, A. B. *et al.* Discriminação alélica do fator V da coagulação por PCR em tempo real: diagnóstico simples e preciso. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter,** v. 31, n. 1, p. 25-28, 2009.

PIO, S. F.; OLIVEIRA, G. C.; REZENDE, S. M. As bases moleculares da hemofilia A. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 2, p. 213-9, 2009.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev Med Minas Gerais,** v. 20, n. 4, p. 534-553, 2010.

SALAZAR-SÁNCHEZ, L. Molecular diagnosis of hemophilia A and B. Report of five families from Costa Rica. **Rev. Biol. Trop.,** v. 52, n. 3, p. 521-530, 2004.

SILVA, A. S. *et al.* Distúrbios pró-trombóticos/Trombofilias. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna,** v. 17, n. 1, p. 49-64, jan./mar. 2010.

ZÉTOLA, V. H. F. *et al.* Acidente vascular cerebral em pacientes jovens. **Arq. Neuro Psiquiatr,** São Paulo, v. 59, n. 3B, sept. 2001.