

Conduta Terapêutica na Coagulação Intravascular Disseminada e na Fibrinólise

LUIZ CARLOS FAMADAS

Chefe da Seção de Hematologia Clínica do INCa. — RJ. Livre-Docente de Hematologia pela UNI-Rio. Hematologista do Centro de Hematologia Santa Catarina.

RESUMO

O autor faz comentários sobre a dificuldade no diagnóstico de coagulação intravascular disseminada (CID) e fibrinólise (F) e apresenta a rotina laboratorial mínima para caracterização desses dois distúrbios hemostáticos. Detém-se mais na conduta terapêutica dos pacientes com os referidos distúrbios, salientando que:

- 1) O afastamento da causa e a reposição volêmica devem ser as principais preocupações.*
- 2) As infusões de fatores de coagulação e de plaquetas não são importantes e a administração de concentrado de fibrinogênio está contra-indicada.*
- 3) A heparina e os antifibrinolíticos são administrados aos pacientes com CID e F crônicas dos procedimentos cirúrgicos para eliminar a causa.*
- 4) Salienta o autor que, mesmo depois de afastada a causa, o sangramento deve persistir por algumas horas até que os produtos de degradação da fibrina e fibrinogênio não impeçam a hemostasia.*

Coagulação intravascular disseminada (CID) e fibrinólise (F) não são doenças, mas distúrbios do mecanismo hemostático que, na maioria das vezes, têm causa determinada. Quase sempre estão associadas a uma doença ou são desencadeadas por: transfusão de sangue incompatível, veneno de serpente, veneno de lagarta urticante e choque hemorrágico.

Nem sempre é fácil o diagnóstico laboratorial desses distúrbios hemostáticos. São imprescindíveis as dosagens de alguns fatores da coagulação, a contagem de plaquetas e os testes que acusam aumento da atividade fibrinolítica no sangue circulante.

Apresentamos a seguir a rotina laboratorial mínima para diagnosticar CID e F.

- 1) Tempo de sangramento — está geralmente aumentado como conseqüência da trombocitopenia (CID) ou devido à atividade anti-hemostática dos produtos de degradação da fibrina ou de fibrinogênio (PDF) como acontece na CID e na F.

Nossos agradecimentos ao Dr. Cesar Lima Santos pela sua valiosa revisão.

- 2) Plaquetometria — as plaquetas estão diminuídas em número na CID e normais quando existe apenas F.
- 3) Tempo de cefalina (PTT) e de protrombina — estão aumentados em consequência da redução dos níveis sangüíneos dos fatores I, II, V e VIII (CID e F).
- 4) Tempo de trombina — está aumentado devido ao baixo nível de fibrinogênio ou à presença de grande quantidade de PDF tanto na CID como na F.
- 5) Dosagem de fatores da coagulação — os fatores I, V e VIII apresentam níveis reduzidos na F. Esses fatores e também o fator II estão baixos na CID.
- 6) Lise do coágulo total e lise da euglobulina — são importantes para evidenciar aumento da atividade fibrinolítica do sangue (F).

Na CID pura, ou seja, sem F, estão diminuídos os fatores I, II, V e VIII e baixo o número de plaquetas. Na F pura, a redução se verifica nos níveis dos fatores I, V e VIII, o que explica a semelhança da sintomatologia entre CID e F, levando-se em conta que é comum a associação de ambas.

Essas alterações são encontradas nos processos de evolução aguda, mas naqueles de evolução mais lenta (subagudas ou crônicas) a menor intensidade da CID e da F não impede a compensação por parte da mobilização dos fatores e das plaquetas provenientes das reservas e do aumento da produção. Com isso, na CID e F crônicas, pode ser visto aumento do nível de fator VIII e das plaquetas devido à reação de rebote, ao invés de redução.

O quadro clínico estará representado por hemorragias em diversos territórios devido à fibrinólise e às lesões localizadas ou difusas em virtude das microtromboses secundárias à CID. Encontram-se em decorrência: epistaxe, enterorragia, hematuria, hematêmese, sufusões hemorrágicas de pele e mucosa e em especial nos locais de punção venosa.

A microtrombose pode levar à falência funcional de órgãos, ao choque, à convulsão e a outros sinto-

mas na dependência do local atingido.

As hepatopatias difusas, a administração de grande quantidade de solução eletrolítica e de sangue ou plasma conservados e as septicemias são condições capazes de alterar os testes hemostáticos e induzir a erro na ausência da CID e F. A razão para a confusão e está na insuficiência dos exames para o estudo da hemostasia e no erro de interpretação de seus resultados. Assim, nas hepatopatias e nas septicemias a alteração mais freqüentemente encontrada é a queda dos fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e também das plaquetas nas septicemias.

A realização, apenas, do tempo de cefalina, do tempo de protrombina e da plaquetometria pode levar à suposição de CID e F. Também nas septicemias, a presença de lesões cutâneas de microtrombose tem levado ao diagnóstico errado de CID quando se sabe que elas decorrem da lesão vascular produzida por microorganismo ou endotoxina, independente da ativação sistêmica da coagulação.

A presença de hemácias fragmentadas (espiculada, capacete e triangular) e o aumento de nível do PDF na circulação nem sempre são resultantes de CID pois podem decorrer de tromboses de outra origem.

Nas infusões de grande quantidade de soluções eletrolíticas e de san-

gue ou plasma estocados (deficientes em fatores V, VIII e em plaquetas) haverá alterações hemostáticas que levarão à confusão com as da CID e F. Esse distúrbio surge quando o total infundido de sangue e plasma atinge a 15 unidades em 24 horas.

Outra razão para o diagnóstico incorreto de CID e F está na falha técnica dos testes de hemostasia.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A conduta terapêutica frente a paciente com CID e F se baseia nos quatro itens seguintes:

- 1) Afastamento da causa (ou tratamento da etiopatogenia)
- 2) Profilaxia e tratamento do choque
- 3) Reposição de fatores e plaquetas
- 4) Anticoagulação e antifibrinólise

1) Afastamento da causa

Apresentamos no quadro 1 os tipos de causas de CID e F em nossa experiência:

QUADRO 1

Distribuição das Causas de CID e Fibrinólise de acordo com a Possibilidade de Afastamento

COM POSSIBILIDADE DE AFASTAMENTO	SEM POSSIBILIDADE DE AFASTAMENTO	
	AUTOLIMITADA A CURTO PRAZO	AUTOLIMITADA A LONGO PRAZO OU PERMANENTE
1 — Feto morto retido	1 — Cirurgia	1 — Carcinoma de próstata avançado
2 — Deslocamento prematuro de placenta	2 — Pós-parto	2 — Carcinoma de útero avançado
3 — Veneno de serpente	3 — <i>Purpura fulminans</i>	3 — Cirrose hepática
4 — Linfoma		4 — Pancreatite aguda
5 — Leucemia promielocítica		5 — Veneno de lagarta urticante
6 — Leucemia mielóide crônica		
7 — Sangue incompatível		

Como pode ser visto no quadro 1, dividimos as causas em dois grupos: com e sem possibilidade de afastamento. No grupo sem possibilidade de afastamento encontram-se os distúrbios autolimitados a curto prazo, a longo prazo e os permanentes.

Feito o diagnóstico de CID e F, a primeira preocupação é a identificação da causa e, sempre que possível, seu imediato afastamento.

Afastada a causa, a CID e a F extinguem-se e a cura do paciente ficará na dependência da agressão produzida por estes distúrbios hemostáticos, pela doença básica e pela correção dos desvios associados, como será referido nos próximos itens. Nas cirurgias o desencadeamento da CID e F é súbito, de grande intensidade e de evolução aguda (poucas horas). Resulta da entrada na corrente circulatória de material tromboplástico originado pela manipulação de órgãos.

O paciente pode conviver com seus distúrbios hemostáticos quando eles são autolimitados a longo prazo ou quando o afastamento da causa é impossível. É o que acontece em decorrência de neoplasias (câncer de útero e próstata avançados). Em outros casos, a causa desaparece a longo prazo, como acontece com o veneno de lagarta urticante, que age por 14 a 21 dias.

Dentre os casos por nós acompanhados, não conseguimos identificar a causa em apenas três. Em um destes pacientes a cura ocorreu em cinco dias. Nos outros dois a doença permaneceu em estado crônico, com períodos de intensificação, durante vários anos.

2) Profilaxia e tratamento do choque

Os choques hemorrágico e endotóxico podem acompanhar-se de CID. Nas demais formas o distúrbio hemostático só ocorre na fase de irreversibilidade.

O tratamento precoce ou a profilaxia, de qualquer forma, tendem a impedir o desencadeamento da CID. A CID e a F podem, independentemente, desencadear choque pela microtrombose ou pela hemorragia, e com isso agravar o prognóstico.

Comentários acerca do tratamento do choque fogem às finalidades desse trabalho.

3) Reposição dos fatores da coagulação e das plaquetas

A diminuição dos níveis dos fatores e das plaquetas não é a principal razão para o distúrbio hemostático e sim a circulação de PDF. Por isso, não é suficiente a normalização dos níveis dos fatores e das plaquetas através da infusão de sangue e plasma frescos ou por intermédio de concentrados. É imprescindível que os títulos de PDF na circulação reduzam-se ao ponto de não interferirem no mecanismo hemostático.

A infusão de fatores, em particular de fibrinogênio, colabora para aumentar os níveis de PDF na circulação enquanto persiste a atividade fibrinolítica.

Com o desaparecimento da CID e da F, os fatores da coagulação e as plaquetas retornam à normalidade devido à mobilização das reservas e ao aumento da produção. De modo geral, essa normalização verifica-se em dois dias para os fatores e quatro dias para as plaquetas, apesar de que antes desses tempos os níveis hemostáticos mínimos já foram alcançados.

Estes fatos demonstram que a reposição volêmica e hemática é mais importante do que a reposição dos fatores de coagulação e das plaquetas. Não se justifica, pois, a procura constante de sangue e plasma frescos para o tratamento desses distúrbios hemostáticos.

A infusão de concentrado de fibrinogênio não está indicada pelas razões acima referidas e sim por estar este fator presente no sangue e plasma conservados. Seu emprego é contra-indicado pelo alto risco de hepatite, já que para seu preparo é empregado grande *pool* de plasma.

4) Anticoagulação e antifibrinólise

No período imediato à conceituação de que a CID e a F eram entidades individualizadas, mas sim "mecanismos intermediários" seguintes a uma determinada patologia, houve a tendência de neutralizar os distúrbios com anticoagulantes e antifibrinolíticos. Esta concepção não é mais prevalente.

A orientação terapêutica atual baseia-se nas seguintes conclusões:

- 1) O bloqueio da fibrinólise secundária à CID, pelos antifibrinolíticos, pode levar à microtrombose ou à trombose de grandes vasos.

- 2) O uso de heparina pode ser responsável pelo desencadeamento ou incremento de hemorragia.

- 3) O afastamento da causa leva ao desaparecimento da CID e F.

- 4) Muitos desses distúrbios são autolimitados a curto prazo.

- 5) Os pacientes podem "suportar", durante longo tempo, CID e F sem necessidade de anticoagulação e antifibrinólise.

- 6) Na maioria das vezes, a anticoagulação e a antifibrinólise não impedem a evolução fatal, pois, ao se diagnosticar CID e F, elas já atingiram a intensidade máxima.

Teoricamente, a utilidade da anticoagulação estaria no seu emprego precoce, ou melhor, antes do desencadeamento da CID. Praticamente isso é impossível, pois como dissemos anteriormente, no momento do diagnóstico, esse distúrbio já atingiu o máximo de intensidade.

Talvez o único exemplo do emprego precoce esteja na heparinização dos pacientes com leucemia aguda, do tipo promielocítico, antes de iniciada a quimioterapia. Conforme ficou demonstrado, após a quimioterapia nesse tipo de leucemia desencadeia-se CID na maioria dos pacientes. A heparinização precoce diminui a mortalidade nesse período e aumenta o percentual de remissão completa.

Na figura 1 representamos dois tipos de CID e F:

Tipos de evolução (Figura 1):

- a) *Aguda* (poucas horas). Como ocorre em cirurgia (pulmão, pâncreas, útero, próstata, rins) e no descolamento prematuro de placenta.

Esses processos agudos manifestam-se por hemorragias, choque, falências funcional e orgânica de vários órgãos.

- b) *Subaguda e crônica* (dias e semanas). Como ocorre em casos de feto morto, retido, hemangioma gigante, veneno de lagarta urticante. Também nesse tipo, quando o diagnóstico é firmado, o processo já atingiu o máximo de intensi-

dade. Devido à evolução lenta, há tempo para estudar laboratorialmente o paciente e tomar as providências devidas. Como no grupo anterior, o afastamento da causa e a reposição volêmica devem ser as primeiras preocupações.

Não deve haver preocupação com a reposição de fatores da coagulação e de plaquetas. Jamais está indicada a infusão de concentrado de fibrinogênio.

A heparinização e os antifibrinolíticos são usados, geralmente, para o preparo do paciente com CID e

1) Removal of etiological factors and restoration of blood volume are the two main concerns.

2) Infusions of coagulation factors and platelets are not important; the infusion of fibrinogen concentrate is contraindicated.

3) Heparin and antifibrinolytics are usually administered to patients with chronic DIC and F prior to surgical procedures to eliminate causative pathology.

4) Fibrin and fibrinogen degradation products do persist in circulation above hemostatic levels for a few hours after the causative pathology has been removed. Bleeding during this period does not demand specific treatment except for maintenance of blood volume.

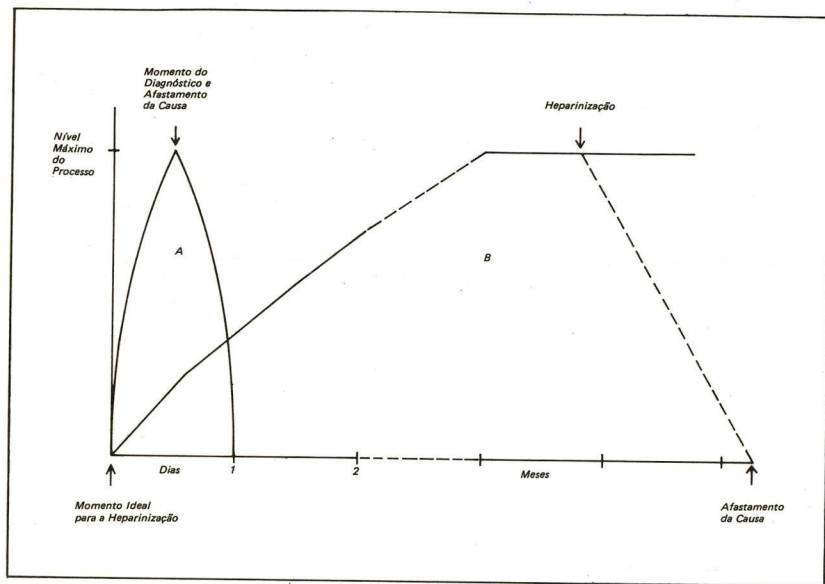


Figura 1 — CID e fibrinólise de evolução aguda (A) e crônica (B). Detalhes no texto.

Quando se tem de lançar mão de cirurgia ou de outros métodos cruentos para o afastamento da causa, deve-se obedecer à seguinte conduta: heparina venosa, na dose de 1.000u cada seis horas quando houver trombocitopenia e 4.000u a 6.000u cada seis horas quando as plaquetas estiverem normais. Três a quatro dias após o início do tratamento os fatores de coagulação e as plaquetas já se encontram em níveis hemostáticos. Quando isto não acontece, a fibrinólise é primária e um antifibrinolítico deve ser usado até a correção do distúrbio. Com a normalização do mecanismo hemostático, suspende-se os medicamentos e, após quatro horas, procede-se ao afastamento da causa.

Em resumo, a conduta terapêutica frente a paciente com CID e F restringe-se ao afastamento da causa e à reposição volêmica (plasmática e hemática).

F crônicas quando se necessita intervir cirurgicamente para o afastamento da causa.

É importante ressaltar que após o afastamento da causa o sangramento pode persistir por cerca de oito horas em virtude de o PDF circulante ter meia-vida de três a quatro horas. Deve o médico, nesse período, limitar-se às reposições de volume sangüíneo até que os níveis de PDF não mais impeçam a hemostasia.

SUMMARY

The author comments on diagnostic difficulties of disseminated intravascular coagulation (DIC and fibrinolysis (F) and suggests a compact laboratory work up necessary to diagnosis in both disturbances.

Emphasis is placed on the therapeutic approach of patients with DIC and F, stressing the following points:

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVING, B.M.; ABELOFF, M.D. and BELL, W. — Spontaneous Remission of Recurring Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Prostatic Carcinoma. *Cancer* 37: 928, 1976.
2. BERNARD, J.; WEIL, M.; BOIRON, M.; JACQUILLAT, C.; FLANDRIN, G. and GEMON, M.F. — Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin. *Blood* 41: 489, 1973.
3. GANS, H. — Is Primary Fibrinolysis a Real Entity? *Surg. Gynecol. Obstet.* 136: 975, 1973.
4. McKay, D.G. — Blood Coagulation in Toxemia of Pregnancy. In: SMITH, P. K.; MATHEUS, T. H. and BECKER, E. L. — Glomerulonephritis: Morphology, Natural History and Treatment, Proceedings of a International Symposium. Royal Melbourne Hospital, Part II. Feb. 1972, p. 963.
5. PRITCHARD, J. A. — Haematological Problems Associated with Delivery, Placental Abruption, Retained Dead Fetus and Amniotic Fluid Embolism. *Clin. Haematol.* 2: 563, 1973.
6. RAND, J.J.; MOLONEY, W.C. and SISE, H.S. — Coagulation Defects in Acute Promyelocytic Leukemia. *Arch. Intern. Med.* 123: 39, 1969.
7. RODRIGUEZ, ERDMANN, F. — Syndromes of Intravascular Coagulation. In: NYHUS, L.M.: Surgery Annual. Appleton-Century-Crofts. A Publishing Division of Prentice-Hall. Ins. 1977, Vol. 9 p 1.