

SANGRAMENTO INEXPLICÁVEL DURANTE A CIRURGIA

DR. C. PAUL BOYAN (*)

«Of therapies attempted meticulous mechanical repair seems to ~~give~~ the best results» — Ulin

AP 2328

A teoria clássica (estática) da coagulação sanguínea é revista mas uma teoria moderna (dinâmica) postula que a coagulação e a fibrinólise são condições simultâneas no organismo e que existe um equilíbrio delicado entre ambas. O sangramento inesperado após cirurgia longa e transfusão massiça pode ser devido a diluição dos fatores plasmáticos de coagulação. Traumatismo e cirurgia sobre certos órgãos, bem como, stress, exercício, anóxia, isquemia, hipertermia e excesso de adrenalina, podem iniciar uma fibrinólise primária. Uma fibrinólise secundária (coagulação intravascular disseminada) pode ser iniciada por contaminação, descolamento de placenta, embolia por líquido amniótico, e reação a transfusão de sangue.

Defeitos no mecanismo hemostático podem estar relacionados com doença hepática, o uso de anticoagulantes, infusão excessiva de Dextran de alto peso molecular, deficiência congênita de fatores específicos do plasma. A conduta correta depende de um diagnóstico certo. A causa do sangramento poderá depender de uma história clínica bem feita, e de testes como o da tromboplastina parcial, tempo de coagulação e tromboelastograma.

São discutidos vários aspectos do tratamento destas situações clínicas.

As causas de sangramento inexplicável durante a cirurgia são de difícil diagnóstico. Os cirurgiões tendem a fazer com facilidade tais diagnósticos depois que suas técnicas hemostáticas tenham falhado e o campo cirúrgico continue molhado. Contudo embora infreqüentemente a diátese hemorrágica ou a tendência para o sangramento pode ocorrer na

(*) Professor e Chefe do Departamento de Anestesiologia da Escola Médica de Virginia da Universidade de Virginia — EE.UU.

sala de cirurgia. Para melhor compreensão dos problemas de hemostasia durante a cirurgia, torna-se necessário uma breve revisão dos mecanismos hemostáticos. Normalmente, mantém-se um delicado balanço entre a coagulação do sangue e a fibrinólise, e, se houver defeito em um dos sistemas, pode ocorrer o sangramento ou a coagulação.

Os termos coagulação sanguínea e hemostasia não são sinônimos. Além dos importantes fatores intravasculares (fatores plasmáticos de coagulação e plaquetas) a hemostasia depende da integridade da vascularização, da contração dos vasos sanguíneos, e da diminuição do fluxo do sangue e pressão nos tecidos adjacentes. A permeabilidade aumentada, a deficiência congênita da parede vascular, e a perda de suporte do tecido extravascular, como nas membranas mucosas das vísceras ôcas, são fatores a se considerar na hemostasia defeituosa. Até o momento, o conhecimento sobre o papel da vascularização no processo hemostático é fragmentado e constantemente modificado.

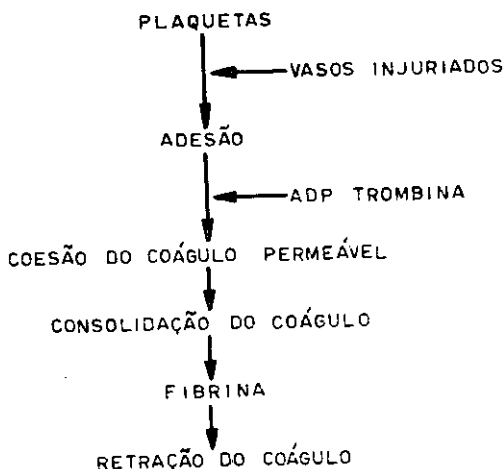


FIGURA 1

Fases de Formação do Coágulo

As plaquetas são chamadas partículas adesivas do sangue, porque em certas circunstâncias são capazes de aderir rapidamente umas às outras e à parede do vaso danificado; sua finalidade é formar um tampão plaquetário no local do trauma. A formação do coágulo ocorre em várias fases (Fig. 1). Em poucos segundos após uma lesão, as plaquetas começam a aderir a íntima danificada e ao colágeno exposto.

A base para esta reação é conhecida atualmente e uma vez que esta se inicie é difícil inibi-la. A segunda fase — coesão das plaquetas — leva a formação de um tampão hemostático temporário que é permeável ao sangue que passa. Mais plaquetas se juntam àquelas já fixas e assim por diante, sob a influência da adenosinadifosfato (ADP) que é liberada pelas plaquetas. A adenosinatrifosfato (ATP), substrato de energia derivado do metabolismo da glicose, está presente em grande quantidade nas plaquetas, facilmente desdobrada em ADP por certo número de reações enzimáticas que ocorrem quando se ativa a adesão das plaquetas ao vaso danificado. A trombina é outro agente que pode causar coesão das plaquetas, possivelmente através também da ADP. O terceiro estágio é aquele de consolidação do coágulo que é devido, de acordo com alguns investigadores, a metamorfose viscosa das plaquetas. Este fenômeno envolve o aumento, movimentos pseudópodes, aglutinação, fusão e contração da massa plaquetária. Mais tarde a fibrina e outros elementos sanguíneos reforçam e consolidam o tampão hemostático. A fase final, retração do coágulo, é o resultado da contração de uma proteína presente nas plaquetas. O material comporta-se de maneira semelhante ao das proteínas contráteis dos músculos e requer a energia da ATP. Uma outra função das plaquetas é a de um substrato ou cofator na coagulação sanguínea, mais do que como enzima. Vários fatores plaquetários que afetam a coagulação do plasma foram iden-

TABELA I

NOMENCLATURA INTERNACIONAL PARA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

FATOR	SINONÍMIA
I	Fibrinogênio
II	Protrombina
III	Fator tissular, tromboplastina tecidual
IV	Cálcio
V	Proacelerina, fator lábil, globulina Ac
VI	...
VII	Proconvertina, SPCA, fator estável
VIII	Globulina antihemofílica (AGH), fator antihemofílico (AHF)
IX	Componente tromboplástico do plasma (PTC)
X	Fator Stuart — Prower
XI	Precursor plasmático da tromboplastina
XII	Fator Hageman
XIII	Fator estabilizador da fibrina

tificados, mas o mais importante é o fator 3 — uma proteína fosfolípídeo (F3). Cinco fosfolípídeos foram isolados das plaquetas mas duas, o fosfatidil-etanolamina e o fosfatidil-serina, são os que tem maior atividade na coagulação do plasma.

A teoria clássica da coagulação sanguínea foi estabelecida por Morawitz, Guld e Spiro em 1905 envolvendo a conversão da protrombina em trombina pela ação da trompoplastina e subsequente conversão do fibrinogênio pela trombina, em fibrina. A partir de 1935 ocorreram novos conhecimentos sobre coagulação do sangue. Foram descobertos novos fatores da coagulação que receberam diferentes nomes, o que ocasionou uma confusão na literatura médica. A Comissão Internacional de Coagulação Sanguínea apresentou há 10 anos atrás uma nomenclatura (Tabela 1), que foi aceita como padrão. Os fatores de coagulação são conhecidos por algarismos romanos que foram assinalados em bases de ordem cronológica de descoberta e não na seqüência de reação.

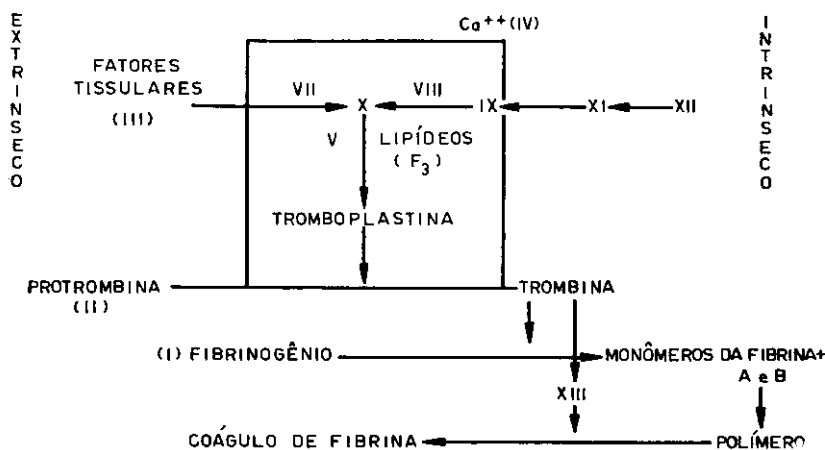


FIGURA 2

Todos estes fatores existem no plasma circulante como proenzimas que são convertidas à enzimas quando se processa a coagulação. A liberação de tromboplastina pode ser feita por duas vias: intrínseca ou extrínseca (Figura 2). Quando o sangue entra em contato com uma superfície externa, por exemplo, a parede injuriada de um vaso ou um tubo de vidro, é iniciado o primeiro passo da coagulação, pela ativação do fator XII que por sua vez ativa o fator IX, não sendo necessário o cálcio para esta reação. Daqui por diante o cálcio

representa uma parte integrante do mecanismo de coagulação. Nas reações sucessivas, o fator XI ativa o fator IX, que na presença do fator VIII ativa o fator X. Este último reage com o cálcio, o fator V e fosfolípideo (3) com formação da tromboplastina, capaz de converter a protrombina em trombina, que por sua vez converte o fibrinogênio em monômero de fibrina e fibrinopeptídeos A e B. Os monômeros se polimerizam e formam um coágulo de fibrina que se mantém sob a forma insolúvel pelo fator XII. Este processo é chamado de sistema intrínseco porque todos os reagentes necessários estão presentes no sangue. Por outro lado, o sistema extrínseco, entra em jogo quando são adicionados extratos de tecidos ao plasma, como no trauma. Estes extratos reagem com o fator VII e ativam o fator X. Daqui para diante a coagulação se processa da mesma forma que no sistema intrínseco.

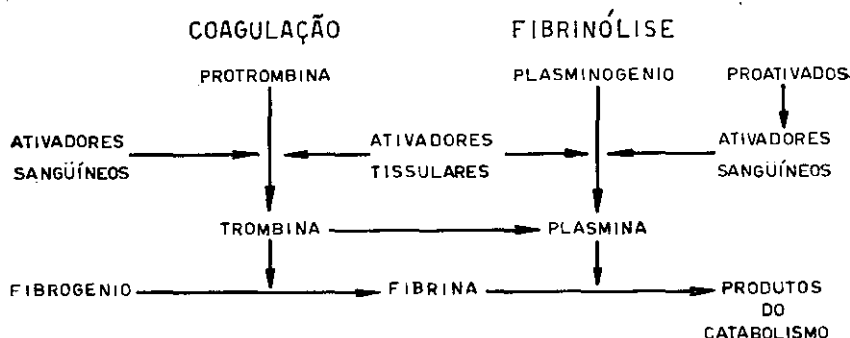


FIGURA 3

No indivíduo normal a formação do coágulo age como uma barreira hemostática temporária porque se segue quase imediatamente da ativação do sistema fibrinolítico que dissolve o coágulo. Esta fibrinólise é chamada secundária porque é seqüela da formação do trombo. O sistema fibrinolítico lembra muito o sistema de coagulação (Figura 3). Para cada enzima (plasmina ou trombina), são liberadas outras enzimas pelos ativadores tissulares ou sanguíneos a partir de precursores inativos, (plasminogênio ou protrombina). Estas enzimas por sua vez, ou dissolvem a fibrina ou a produzem. Os ativadores do plasminogênio existem como proativadores no sangue, urina, etc., e são ativados por várias quinases (fig. 4). Os ativadores teciduais do plasminogênio provém da próstata, útero, pulmão ou tecido pancreático e agem diretamente sobre o plasminogênio, iniciando então a fibrinólise primária. Esta é chamada primária porque nenhu-

ma formação de coágulo é necessária para sua ativação. Uma vez que o sistema fibrinolítico é ativado, êle pode digerir a fibrina como também não somente os fatores I, V e VII. O plasma contém em sua fração albumina, um inibidor, a antiplasmina, que é bastante potente para neutralizar a plasmina que possa existir em excesso no sangue circulante e proteger o organismo contra a fibrinólise ativa. A fração albumina contém também um fator antitrombínico poderoso semelhante a heparina que coloca em prova o mecanismo de coagulação.

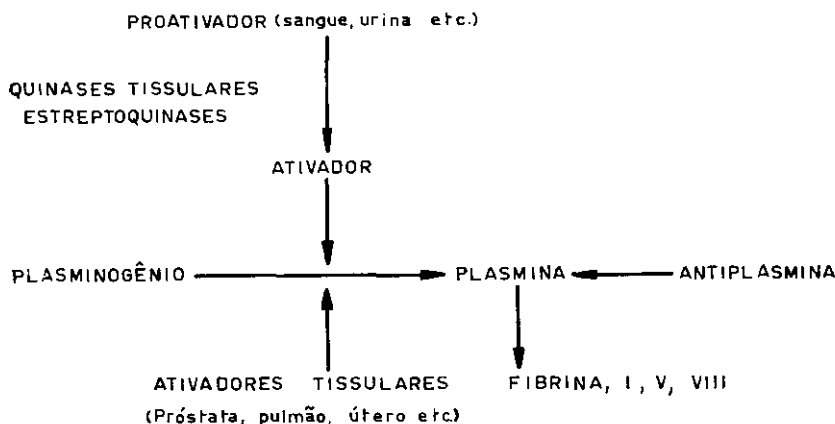


FIGURA 4

Como foi mencionado previamente, uma teoria dinâmica moderna postula que a coagulação e a fibrinólise desenvolvem-se simultaneamente no organismo todo o tempo e um balanço delicado entre estas duas forças conserva fluído o sangue. Para iniciar uma terapêutica correta é importante distinguir entre fibrinólise primária ativada pelos fatores tissulares afetando primariamente o fibrinogênio, e fibrinólise secundária iniciada pelo coágulo de fibrina (coagulação intravascular disseminada) que leva a lise do coágulo. Nesta última circunstância há uma diminuição principalmente nos fatores plasmáticos I, II, V e VIII, usados durante a coagulação ou destruídos pelo processo fibrinolítico, tanto como, a presença de monômero da fibrina ou de produtos de sua degradação (fragmentos D, X e Y).

O sangramento inexplicado é diagnosticado frequentemente em pacientes submetidos a grandes cirurgias que recebem transfusões maciças de sangue. O sangue armazenado não tem plaquetas, e os fatores V e VII estão diminuí-

dos e, então, o mecanismo de coagulação é afetado pela diluição dos fatores originais de coagulação do plasma. O trauma ou a cirurgia (3), especialmente sobre certos órgãos ou tumores (próstata, útero, pulmão, etc.), tanto quanto o stress, exercícios (7), anóxia, isquemia, hipertermia, e a presença de excesso de adrenalina podem iniciar a fibrinólise primária. Por outro lado, a septicemia, o descolamento prematuro de placenta, a embolia por líquido amniótico, e a reação a transfusão, podem iniciar uma coagulação intravascular seguida de fibrinólise secundária (2,6).

A hemostasia defeituosa pode estar associada com outras condições. Nas doenças hepáticas há componentes múltiplos e complexos, porque o fígado é o local principal da síntese dos fatores de coagulação do plasma. O uso de anticoagulantes durante a cirurgia cardiovascular pode causar coagulopatia se não for devidamente controlado. Alguns dextrans, especialmente aqueles de alto peso molecular, podem afetar a hemostasia pela destruição de plaquetas ou interferência com suas funções. A deficiência congênita de fatores plasmáticos específicos (VIII, IX ou XI), como nos vários tipos de hemofilia (A, B e C), podem levar a diáteses hemorrágicas. Contudo, o hemofílico geralmente conhece sua doença e dá voluntariamente esta informação de modo que se possam tomar medidas para prevenir o sangramento excessivo durante as cirurgias; embora alguns defeitos ocasionalmente possam escapar e produzirem problemas. Em minha longa experiência com cirurgia radical a eliminação da causa, isto é, o trauma, e a hemostasia meticulosa são dois fatores que habitualmente fazem cessar o sangramento inexplicado. Contudo, quando alguns elementos da coagulação estão ausentes ou grandemente diminuídos, a administração de frações plasmáticas específicas ou certas drogas diminuirão ou cessarão o sangramento. O diagnóstico correto é difícil, às vezes, porque requer testes muito demorados. Frequentemente estas complicações ocorrem a noite quando os laboratórios estão fechados ou estão em mãos de pessoal inexperiente, deixando então ao anestesista ou a equipe cirúrgica a fazer o diagnóstico adequado e iniciar o tratamento. As drogas disponíveis e as frações sanguíneas são poucas e fazem com que o tratamento seja relativamente inespecífico. Uma equipe de hematologistas estudou profundamente o problema do sangramento inexplicado durante a cirurgia radical, e sua conclusão foi que poucas vezes há uma deficiência significativa dos fatores isolados de coagulação de fácil tratamento, mas frequentemente há uma combinação de deficiência me-

nores de vários fatores plasmáticos (10). A fibrinólise é temporária e pode existir sem sangramento abundante e vice-versa (5). Há sangramentos com plaquetas acima de 150.000/mm³ e alternadamente não há sangramento com menos de 50.000/mm³.

Contudo, uma tomada de posição prática sobre este complicado problema requer uma boa história clínica e conhecimentos de que o paciente foi submetido precisamente a determinado tipo de cirurgia e terapêutica. Quando o sangramento de um paciente heparinizado foi neutralizado com protamina e, permanece presente a tendência ao sangramento deve-se suspeitar de neutralização insuficiente da heparina e far-se-á provas usando o teste do tempo parcial de tromboplastina. O tempo de coagulação do sangue total é um teste que pode ser feito na sala de operações, requer pouco equipamento, e dá uma estimativa aproximada do estado de coagulação em dado momento. Se o coágulo é normal, firme, elástico e retrai bem em duas a três horas, não há problemas com o mecanismo de coagulação do plasma ou com as plaquetas. Se o tempo de coagulação está muito prolongado, adiciona-se trombina tópica; se ainda não há formação de coágulo, isto mostra afibrinogenemia e um crioprecipitado contendo 20% de fibrinogênio será a terapêutica indicada. Cada unidade de crioprecipitado aumentará o nível plasmático de fibrinogênio em cerca de 6 mg%. Tal terapêutica é usada uma vez que os concentrados de fibrinogênio preparados comercialmente podem transmitir hepatite. Um coágulo firme e elástico produzido pela trombina tópica mostra que há defeitos noutros fatores de coagulação que não o fibrinogênio. A terapêutica indicada neste caso será sangue fresco total ou plasma fresco gelado se o hematócrito fôr bom. O crioprecipitado é indicado quando o fator VII está baixo ou se o teste da tromboplastina parcial está anormal. Se depois da adição da trombina tópica há formação de um pequeno coágulo, então pode se suspeitar de hipofibrinogenemia, e se o coágulo é lisado em menos de 1 hora o diagnóstico correto será fibrinólise excessiva.

Agora o problema, qual é a espécie de fibrinólise que está presente, primária ou secundária? É importante saber porque a terapêutica é diferente e, se não for apropriada levará a complicações perigosas. O ácido epsilon amino capróico (EACA) 5 g, um inibidor do sistema pró-ativador, cessará a fibrinólise primária. Se o EACA fôr dado quando há fibrinólise secundária, a coagulação intravascular disseminada, que gerou a fibrinólise secundária como parte do mecanismo de defesa, pode aumentar e levar o paciente

a morte. O tratamento adequado da fibrinólise secundária é a administração da heparina, para cessar a coagulação intravascular e a administração de crioprecipitado ou plasma fresco gelado contendo fibrinogênio e outros fatores que estão bixos. Contudo, deve se ter coragem para administrar heparina a um paciente sangrando. Estes, são usualmente pacientes obstétricos ou em choque séptico. Dois testes são particularmente úteis nesta circunstância: o tromboelastograma, que mostrará uma hipercoagulopatia com subsequente fibrinólise (8). O outro teste é o teste da gelatina etanol que será positivo quando existe monômero da fibrina mostrando que a coagulação ocorreu e a fibrinólise é secundária (1). Este teste contudo não é viável se o paciente recebeu heparina ou se o monômero foi removido pelo processo lítico. O tromboelastograma pode ser feito rapidamente na sala de cirurgia e em pouco tempo ele também dará uma informação acêrca das deficiências de plaquetas, de trombocitopenia, ou de plaquetas anormais. Com este propósito a avaliação de um esfregaço em lâmina é freqüentemente útil desde que, além do número de plaquetas e sua morfologia mostra as formas anormais de células vermelhas. Uma retração de coágulo pobre confirmará o diagnóstico e uma contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³ requererá a administração de concentrado de plaquetas ou plasma fresco. A heparinização de pacientes entre 50-60 quilos em média, será iniciada com administração rápida de 5.000 unidades de heparina seguida por outras 5.000 unidades administradas nas 6 horas seguintes, de preferência por infusão venosa contínua. Ao mesmo tempo a pressão arterial será mantida com vasopressores juntamente com a terapêutica de suporte de líquidos e drogas que foram indicadas. O efeito do ciclopropano (4) e outros anestésicos (5) foram estudados, mas até agora parece não haver nenhuma causa incriminada que explique o sangramento durante a cirurgia. Contudo, a hipóxia, acidose, ou hipertermia produzida por certas técnicas anestésicas podem ser fatores que interfiram com a hemostasia. Somente o anestesista que está acostumado aos aspectos normais e patológicos da coagulação e hemostasia será capaz de ter cuidados eficazes com os pacientes que apresentam problemas hemorrágicos durante a cirurgia.

Concluindo, se a fibrinogemia, hipofibrinogemia, ou hemofilia clássica deve ser administrada crioprecipitado ao paciente. A transfusão de plasma gelado é indicado quando outros diagnósticos que não os acima mencionados forem feitos; nas transfusões rápidas, para cada 5.000 ml de sangue citrados, deve ser usado 500 ml de plasma fresco como pro-

filático para melhorar a atividade dos fatores lábeis. A coagulação intravascular disseminada com fibrinólise secundária requererá heparinização seguida pela administração de crioprecipitado ou plasma fresco. Desde que nesta condição as plaquetas estão diminuídas, a transfusão de plaquetas ou plasma fresco será benéfica exceto na púrpura trombocitopenica idiopática. A fibrinólise primária cessará pela eliminação dos fatores que a iniciaram ou com a administração venosa de ácido epsilon amino capróico.

SUMMARY

UNEXPLAINED BLEEDING DURING SURGERY

The classical (static) theory of blood coagulation is reviewed but a modern dynamic theory postulates that coagulation and fibrinolysis are going on simultaneously in the body at all times, and there is a delicate balance between these two forces. Unexplained bleeding after extensive surgery and massive transfusions may be due to dilution of original plasma clotting factors. Trauma and surgery upon certain organs as well as stress, exercise, anoxia, ischemia, hyperthermia and excess of adrenaline can initiate primary fibrinolysis. Sepsis, abruptio placentae, amniotic fluid embolism and transfusion reactions may initiate secondary fibrinolysis.

Defective hemostasis may be associated with liver disease, the use of anti-coagulants, excessive infusion of high molecular weight Dextrans, congenital deficiency of specific plasma factors. Correct management depends on an accurate diagnosis. The partial thromboplastin test, clotting time, thromboelastogram and a good history will usually discover the cause.

Treatment of these conditions is further discussed.

REFERÊNCIAS

1. Colick J A, Fisher L M — A Review of the Basic Mechanisms of Fibrinogen to Fibrin Conversion and of Fibrinolysis: Intravascular Coagulation Versus Primary Fibrinolysis. *Va Med Month* 97:310-314, 1970.
2. Deykin D — The Clinical Challenge of Disseminated Intravascular Coagulation. *N E J Med*, 283:636-644, 17, 1970.
3. Harbrecht P J — Abnormal Bleeding in Surgical Patients. *N Y State J Med*. 2428-2439, 15, 1966.
4. Howland W S, Zucker M B, Clifton E E — Effect of Cyclopropane Anesthesia on Blood Coagulation. *Surg.*, 46:948-952, 1959.
5. Pison, J, Boyan C P, Clifton E E — Fibrinolytic Activity in Patients During Operation. *JAMA*. 191:1026-1027, 22, 1965.
6. Rodriguez-Erdmann F — Bleeding Due to Increased Intravascular Blood Coagulation. *N E J Med*, 273:1370-1378, 16, 1965.
7. Rosing, D R, Brakman, P, Redwood, D R, Goldstein, R E, Beiser, G D, Astrup, T, Epstein, S E — Blood Fibrinolytic Activity in Man *Circ Res*, XXVII:171-184, 1970.
8. Ryan, G M, Boyan, C P, Howland, W S — Clotting Problems During Surgery. *Surg Clin N Amer*, 49:233-248, 1969.
9. Vanderveen, J L, McGovern, J J, Bunker, J P, Goldstein, R — Effect of Anesthesia on Hemostatic Mechanisms in Man. *Anesthesiol*, 23:92-100, 1962.
10. Zucker, M B, Seigel, M, Clifton, E E, Bellville, J W, Howland, W S, Grossi, C E — Generalized Excessive Oozing in Patients Undergoing Major Surgery and Receiving Multiple Blood Transfusions. *J Lab & Clin Med*, 50:849-861, 1957.