

FIBRINOGENOPENIA AGUDA E SEU TRATAMENTO

Prof. OCTAVIO RODRIGUEZ LIMA (*) y Dr. NADIR FARAH (**)

Sao sempre atuais, e despertam cada vez maior interesse de pesquisadores e clínicos, os temas cujas entidades trazem junto de si a dramaticidade das solucoes desesperadas.

Os progressos da ciencia fizeram com que a Obstetricia avancasse até conseguir substituir seu antigo mecanicismo, por um sistema novo, onde o mecanico, embora subsista, nao é mais o produto exclusivo da observacao, mas também da experimentacao, racional, objetiva, formando uma nova base operacional: a Fisiologia Obstétrica.

A Síndrome de Fibrinogenopenia Aguda é uma dos beneficiárias desse corolário científico. Seu diagnóstico e tratamento nao teriam a mesma validade, nao se tivesse conseguido no campo da hematologia, as bases experimentais da sua fisiopatologia. As entidades clínicas nas quais acomete, sempre existiram, mas, o fenomeno era mal interpretado e menos tratado.

Embora sua ocorrencia seja pequena (1: 3.848 partos — Maisel & Cartnik), a síndrome reveste-se de crescente atualidade, muito mais pelo caráter evolutivo que apresenta, que propriamente pela declaracao final, onde, mesmo a luz dos modernos conhecimentos, poderao faltar recursos materiais e técnicos para a sua delimitacao. Mostra-se ela mais frequente em serviços de atendimento geral, em hospitais de Pronto Socorro, cujas pacientes nao trazem um adequado, ou nenhum atendimento pré-natal. Sabe-se, por outro lado, que mesmo suficientemente acompanhadas, muitas poderao desenvolver tanto hipofibrinogenemia, como toxemia, ou quanto mais se catalogue, mas, como consequência de factores sociais, emocionais, economicos, etc., impedindo o boa integracao da mulher ao seu novo estado, levando-a a desequilíbrios psicossomáticos que as predispoem as eventualidades clínicas.

No nosso serviço, entre janeiro de 1957 e junho de 1963, tivemos apenas 1 caso dentre 12.601 partos assistidos nesse período. Computamos a baixa incidencia ao fator assistencial, nao somente médico, como também social. Com o atendimento pré-natal intensivo, oferecemos maiores possi-

(*) Catedrático de Clínica Obstétrica de Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil.

(**) Instrutor de Ensino.

bilidades de controle dos quadros patológicos e, quando insuficiente o acompanhamento ambulatorio, internamos em seccao especializada, onde a paciente é rigorosamente vigiada.

Portanto, pensamos que as melhores possibilidades encontram-se dentro desse esquema: compreensao do caráter evolutivo da síndrome, embora nao devemos esquecer o episódio em si, deflagrado, e a necessidade de uma boa orientacao profissional, tanto para um perfeito diagnóstico, como, e muito mais ainda, para seu tratamento, que deverá contar com o trabalho conjunto de uma equipe capacitada.

C O N C E I T U A C A O

E. Maurizio (1961), abordando o tema num Simpósio sobre "Hemorragias e Tromboses", realizado em Milao, aplica, com certa propriedade, o termo TOCOCOAGULOPATIAS que, parece-nos, atende melhor ao agrupamento fisiopatológico da síndrome, seja ela um fenomeno tromboplástico ou fibrinolítico, primitivo ou secundário, e estabelece um critério cronológico para dividir os quadros:

Ante partum;
Intra partum; e

Post partum, que vem diretamente de encontro a concepcao evolutiva da síndrome. Concordamos, com essa divisao, pois sabemos que as tecocoagulopatias incidem em diversos quadros obstétricos que tem entre si um denominador comum: a hipóxia uterina. E isto que devemos cuidar e observar. E a partir dela, fenomeno exclusivamente obstétrico, limitado dentro do ciclo grávido-puerperal, que se desencadeia uma reacao sistêmica, que ultrapassa os limites da patologia obstétrica, para cair no campo da hematologia. Por essa razao é que echamos indispensável a colaboracao do especialista, mais familiarizado com os fenomenos da coagulacao sanguínea.

A coagulabilidade sanguínea é fenomeno que independe do ciclo grávido-puerperal. Tanto é assim, que praticamente nao se alteram as quantidades dos factores da coagulacao com a gravidez. Existe, sim, é uma maior concentracao de factores anticoagulantes no aparelho reprodutor modificado pelo novo estado. Existem, também, modificacoes da coagulabilidade que nao obedecem a uma desarmonia do estado grávido; sao primitivamente de outras origens, e somente quando atingem certa atividade, aí sim, conseguem disturbar a prenhez, secundariamente a um processo sistêmico.

Wintrobe concebe um processo dinamico para a coagulacao, "no qual certas positivas que conduzem oa fenomeno, sao enfren-tadas por forcas negativas contrárias". As forcas positivas sano repre-

sentadas pelos diversos fatores da coagulacao (fibrinogenio e fibrina, protrombina, trombina, Fator V, Fator VII, tromboplastina, globulina anti-hemofílica, componentes tromboplásticos). As negativas incluem os onticoagulantes naturais e os agentes que removem o coágulo formado. Esse processo cumpre uma série de reacoes que podem ser divididas em 3 fases:

1ª fase.—Formacao da tromboplastina.

2ª fase.—A tromboplastina reage com os diversos fatores paconverter a protrombina em trombina. E uma reacao autocatalítica porque, após-se formado algo de trombina, a reacao continua com velocidade constantemente aumentada, até que a evolucao da trombina chegue a um ponto de saturacao.

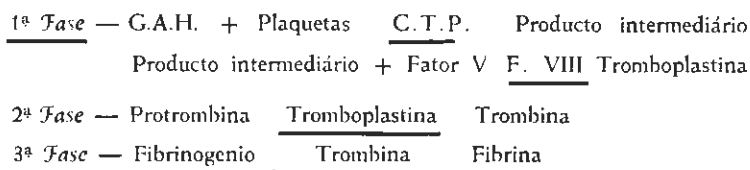
3ª fase.—A trombina converte o fibrinogenio em fibrina e forma-se o coágulo.

Dois outros tempos complementam essa 3ª fase:

a.—Destruicao do exceso de trombina.

b.—Solidificacao e retracao do coágulo.

Os fatores plasmáticos (G.A.H., C.T.P. e A.T.P.) desempenham importantes papéis na 1ª fase, assim como os fatores V e VII, G.A.H. e C.T.P. parecem ser necessários para a formacao da tromboplastina. E a seguinte a esquematizacao proposta por Wintrobe, na interacao dos diversos fatores para o fenomeno da coagulacao:



Durante a coagulacao normal consomem-se G.A.H. e Fator V e este consumo precede o da protrombina, que e também utilizada totalmente. Portanto, supoe-se que estas substancias atuam como substratos. O.C.T.P., o A.T.P. e o Fator VII nato sao consumidos, e por conseguinte, pensa-se que atuam como enzimas.

As forcas negativas favorecem o estado líquido do sangue. Tais forcas elentecem a formocao dos fatores da coagulacao, que resulta na neutralizacao dos agentes ativos a medida que se vao formando. Sao representadas pelos inibidores naturais da coagulacao, dos quais destacam-se a antitrombina, a heparina e a antitromboplastina. Tois agentes impedem o mecanismo normal da coagulacao sanguínea.

Mesmo com a predominancia do componente coagulabilidade e consequente formacao do coágulo, sabe-se que este nao é estrutura permanente, e que existem nos tecidos e no plasma, substancias proteolíticas capazes de dissolver a fibrina.

Como vimos, o complexo mecanismo da coagulacao sanguínea tem 2 períodos:

- 1) Formacao do coágulo (3 fases) e ulterior solidificocao e retracao do mesmo.
- 2) Dissolucao do coágulo.

Qualquer condicao patológica que interfira no 1º período, poderá levar a hipo ou acoagulabilidade sanguínea, por deplecao parcial ou completa dos fatores implicados. Por outro lado, a exaltacao da atividade dos componentes do 2º período, poderá desencadear a síndrome, por destruicao dos fotores da coagulacao.

Diversas entidades clínicas favorecem o desencadeamento das coagulopaias. Dentro do esquema evolutivo, podemos grupá-las como segue:

ANTE PARTUM	INTRA PARTUM	POST PARTUM
Ovo morto retido	Estados hipercinéticos	Manifestações de situações anteriormente presentes.
Reação de Schwartzmann	Deslocamento Prematuro da Placenta	
Sanarelli		
Deslocamento Prematuro da Placenta	Embolia por líquido Anniótico	Fase final do choque hemorrágico.
Toxemias	Utero de Couvelaire	
Stress		

Falamos anteriormente que havia um denominador comum entre essas eventualidades: a hipóxia uterina, que resultaria num fenomeno mais íntimo, que iria, desde a isquemia a necrose cório-decidual, exaltando o sistema fibrinolítico ou ativando a liberacao de tromboplastina para a circulacao, com os resultantes quadros de fibrinólise primitiva ou secundária. Realmente, sao, bastante elevadas as taxas de tromboquinase e lisoquinase a esse nível.

Na fibrinólise primitiva, a isquemia decíduo-placentária liberaria as lisoquinases miometriais e cória-decíduais (citofibrinoquinase) que ativaria a plasminogenase a esta atuaria sobre a profibrinalisina, transformando-a em fibrinolisina. A fibrinalisina formada agiria sobre a fibrina (fibrinólise), fibrinogenio (fibrinogenálise) e outras proteínas que formam os demais fatores da coa-

gulacao. Por seu turno, os produtos da degradacao do fibrinogenio tem um efeito inibidor sobre a trombina e a tromboplastina, levanda-as a desaparecer nos estágios mais avancados.

Há, portanto, uma exaltacao primitiva da fibrinolise, com hipo ou afibrinogenemia secundária.

Na fibrinálise secundária, a reacao é a liberacao da tromboplastina, que agindo sobre o complexo pratrambínico, transformo-o em trombina, e esta sobre o fibrinogenio, transformando-o em fibrina. Há, conseqüentemente, um consumo crescente do fibrinogenio circulante. Por outro lado, a coagulacao intravascular determinario uma exaltacao do sistema fibrinolítico (reacao secundária).

Há, portanto, uma hipo ou ifibrinogenemia primitiva, seguida de uma exaltacao secundária da sistema fibrinolítico.

Dentra dessa visao fisiopatológica, talvez na se encaixem as acorrencias do pós-parto. No entanto, elas podem ocorrer, seja como exteriorizacao ulterior a uma evolucao prévia, obedecendo os mesmos mecanismos, ou como resultado da espoliacao sanguínea conseqüente a solucoes de continuidade do trajeto mole. Nestes casos, o mecanismo serio devido a deplecao do fibrinogenio e demais factores, somando-se a acao do "stress" hemarrágico, como desencadeante da producao das enzimas fibrinolíticas.

Em certos estados inflamatórios e nas neoplasias, a coagulabilidade poderá disturbar-se por uma ativacao do sistema fibrinolítico, conseqüencia da formacao de fibrina intravascular. A lesao é originariamente genital, mas a reacao é tipicamente sistémica (R. De Schwartzmann-Sanarelli, cancer).

DIAGNOSTICO

A tococoagulopatía abrange um diagnóstico genérico da hemorragia e um diagnóstico específico do defeito da coagulacao.

Genérico.

1) Excluir todas as outras causas mais frequentes de hemorragia, durante ou após o parto (laceracoes, secundamente incompleta, atonia uterina, placentacao baixa).

2) Caráter contínuo da hemorragia, intra ou pós parto, de média ou moderada intensidade, estando vigentes as condicoes pré-citadas.

3) Fenomenos gerais: epistaxe, gengivorragias, etc.

Específico ou laboratorial.

1) Teste de observacao do coágulo:

1.1.—Prova de Weiner:

a.—Colocar 5 a 10 ml. de sangue, colhido com seringa seca e agulha de grosso calibre.

b.—Depositar o sangue em tubo de ensaio seco. Aguardar sem agitar o tubo. Normalmente o coágulo se forma aos 10 minutos. Aos 30 começa a retrair-se e aos 60 a retracao é completa. Se no prazo de 10 minutos:

a.—O coágulo nao se forma - hipofibrinogenemia abaixo de 60 mg %.

b.—Formacao de coágulo mole, logo a seguir dissolvido - fibrinogenio entre 60 e 100 mg %.

c.—Dissolucao parcial do coágulo - fibrinogenio de 100 a 150 mg %.

Moléstias hemorrágicas sem hipo ou afibrinogenemia o teste dá coágulo firme e permanente.

1.2.—Teste de Page:

a.—Colocar 5 ml. de sangue em tubo seco, colhidos após ter-se abandonado a 1ª porcao da puncao.

b.—Adicionar 1 ml. de trombina. Aguardar, sem agitar o tubo. A coagulacao do sangue normal se processa em 5 seg. Um tempo maior que 10 seg. traduz deficiencia significativa em fibrinogenio. Este teste em curta bastante o tempo de observacao.

2) Dosagem do Fibrinogenio — Baseia-se na conversao do fibrinogenio em fibrina e na medicao química da fibrina formada.

Entre 200 e 150 mg % — coagulacao normal.

Abaixo de 150 mg % — alteracao do mecanismo.

Abaixo de 100 mg % — nao se forma o coágulo.

3) Teste de Ferreira e Murat (Teste de Floculacao do Fibrinogenio Degradado).

Estes autores abordaram o problema da fibrinogenopenia por um novo angulo. Basearam suas observacoes na identificacao dos produtos da degradacao do fibrinogenio "in vivo". Identificaram no soro dos casos de D.P.P. a presenca de substancia com a mesma antigenicidade do fibrinogenio, porém,

sem qualquer capacidade de coagulação quando acrescida de trombina, Denominaram-na, inicialmente de "fibrina livre".

Utilizando a técnica imuno-química, conseguiram demonstrar que essa substância era idêntica ao produto da fibrinolise.

O teste de Ferreira e Murat consiste na titulação do soro da paciente, em placa escavada, tipo Kleine, com rotação de 5-7 minutos, em presença de um soro de coelho, anti-fibrina humana. Quando o soro da paciente contém esses produtos da fibrinogênólise-fibrinólise, surge uma floculação. A titulação do soro permite avaliar, com precisão, a extensão do processo lítico intravascular.

A leitura poderá ser feita 20 minutos após a colheita.

Neme e cols. em 1963, publicou e analisou os resultados do teste, utilizado em 13 casos de D.P.P. Verificou que os produtos da digestão da fibrina estão abundantes no início da hemorragia, e desaparecem em poucas horas, circunstância que permite, por meio de testes seriados, seguir a evolução do processo fibrinolítico. Os títulos mais elevados no início da hemorragia alerta o obstetra, antes mesmo da eclosão de volumosa hemorragia. Conclui que a depleção do fibrinogênio deve, forçosamente, anteceder a hemorragia, já que é a fibrinólise a causa da mesma.

Não nos restaria nada a acrescentar a essas considerações, não fossem elas expressas somente em relação ao D.P.P. Acreditamos que o teste de Ferreira e Murat dá a exata interpretação da síndrome evolutiva, e assim, assegura melhor orientação terapêutica.

T R A T A M E N T O

1.—**Profilático.**

Ainda acreditamos que na obstetria, como em toda a medicina, "vale mais prevenir, que remediar".

A profilaxia de tais complicações é realizada na tendência pré-natal, o mais precoce possível. Corrigindo os estados carenciais iniciais, cuidando-se dos diversos aspectos da saúde física e mental da gestante, livramo-la do possível desencadeamento das condições predisponentes. Acreditamos que não exageramos na prevenção dos quadros toxêmicos, e firmamos ainda mais a nossa convicção, quando sabemos que o substrato fisiopatológico da toxemia da gravidez é a isquemia decídua-placentária, plenamente coincidente com o quadro central da toxemia gravídica; elemento consecutivo e agravador da hipertensão toxêmica.

Não se restringe ao pré-natal a ação profilática. No parto, corrigir as hiperreflexias, espontâneas ou medicamentosas, sedando e oxigenando as pacientes.

Sempre que presente um dos quadros predisponentes, tomar a solucao rápida e adequada para cada caso.

2.—Obstétrico.

2.1.—No ovo morto retido.

- a.—Conduta espectante, pois na maioria dos casos a natureza nao tardará em eliminá-lo. Nao descuidar, no entanto, da protecao antibiótica e testar a hemocoagulabilidade.
- b.—Inducao ocitócica, com sedacao e oxigenacao prévias. Gotejamento lento, controlando-se a contratilidade uterina. Nao nos parece que a morte fetal seja, por si só, indicacao para intervir por atos tocúrgicos. A inducao do parto, pela perfusao de ocitocina, tem resolvido os nossos casos.

2.2.—No Descolamento Prematuro da Placenta (D.P.P.).

No nosso servico, Walter Rodrigues modificou o método de Salomons, modernizando-o e adaptando-o aos conhecimentos atuais sobre a etiopatogenia do D.P.P. Esquematizou o tratamento nos seguintes itens:

- a) Administracao da mistura lítica (MI de Laborit), controlando-se o número de gotas de acordo com a necessidade de cada caso. Aqui procura-se combater o componente toxemico, sedante a paciente, aumentando a diurese, regularizando a hemoconcentracao, aumentando o débito de oxigenio ao sistema nervoso central.
 - b) Transfusao de sangue total, combatendo desta forma, a hemorragia e o choque.
 - c) Rotura das membranas o mais precoce possível, em qualquer situacao. Em casos de colo sem dilatacao, podemos fazer uso do histerometro. Essa medida diminui o acesso de tromboplastina aos vasos maternos e predispone ao parto.
 - d) Administracao de ocitócicos, para a rápida evacuacao do útero. 2 unidades de ocitocina, diluida em soro glicosado a 5% de 20 em 20 minutos, até um total de 20 unidades.
 - e) Usar cardiotonicos, se necessário.
- Neme e Cols. preconiza a seguinte conduta:
- a) Rotura artificial das membranas.

b) Testes de diagnóstico de possíveis alterações da coagulação (Teste Ferreira e Murat).

c) Correção do estado geral da paciente (sangue total fresco).

d) Nos distúrbios da coagulação, segundo a gravidade de cada caso, a terapia específica.

3.—Terapêutica substitutiva.

a) Administração de Fibrinogênio, na dose de 2 a 8 g. conforme a gravidade do caso.

b) Sangue fresco e plasma concentrado que apresentam a vantagem, além da veiculação de fibrinogênio (cada 500 ml. de sangue fresco eleva a fibrinogenemia de 5 a 10 mg. %), corrige o estado geral da paciente, como já foi citado, e acrescenta os outros fatores de coagulação. O plasma concentrado estará mais indicado quando se cuida de evitar a plethora.

4.—Terapêutica Farmacológica.

a) Sulfato de Protamina — 20 a 50 mg.

b) Hidrocortisona venosa (Caillouette & Cols.).

Dose inicial — 200 mg.

Dose de manutenção — 100 mg. cada 4 horas, nas primeiras 20 horas.

c) Inibidor de Kunitz — Deve ser usado com fins curativos, mas também como preventivo nos casos de aumento patológico da fibrinólise, sem manifestações hemorrágicas.

Dose preventiva — 1 milhão de U.

Dose curativa — 6 a 7 milhões de U.

CONCLUSÕES

1.—A Síndrome de Fibrinogenopenia aguda é fenômeno evolutivo, perfeitamente de acordo com o processo dinâmico da coagulação sanguínea.

2.—Independente de modificações gravídicas nos níveis dos fatores da hemocoagulação, e por ser ocorrência consequente a estados patológicos obstétricos, corroboramos a aplicação do termo TOCOCOAGULOPATIAS.

- 3.—Tais estados patológicos obstétricos modificam a funcionalidade útero-placentária, alterando o 1º período (liberação de tromboplastina) ou exaltando a atividade dos componentes do 2º (inibidores naturais), levando, respectivamente, as síndromes de fibrinólise secundária ou primitiva.
- 4.—Essas modificações funcionais útero-placentárias levam a isquemia cório-decidual, substrato fisiopatológico central que assegura a caráter evolutivo de tocoagulopatia.
- 5.—Este substrato fisiopatológico coincide com o da toxemia gravídica, daí a maior incidência nessa eventualidade.
- 6.—As tocoagulopatias encontram exata interpretação prognóstica no teste de Ferreira e Murat, porque possibilita acompanhar o decaimento progressivo do fibrinogênio sanguíneo.
- 7.—O adequado atendimento pré-natal deve ser o primeiro passo na profilaxia das afecções predisponentes.
- 8.—A precocidade do diagnóstico exato é elemento valioso no sucesso da terapêutica.
- 9.—A terapêutica deve visar a recuperação do mecanismo da coagulação, tanto nos seus fatores primitivos (fibrinogênio), como nos seus efeitos secundários (fibrinólise).
- 10.—A conduta obstétrica deverá guiar-se pela gravidade da síndrome, e pelos cuidados e particularidades que cada caso apresenta.