

### Tempo de Protombina (PT) e Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (aTTP)

#### INTRODUÇÃO

A hemostasia é responsável por mecanismos reguladores que equilibram a tendência à formação de coágulos. Este processo é dependente de atividades realizadas pela parede vascular, pelas plaquetas, pelos sistemas de coagulação e pela fibrinólise. As anormalidades hemostáticas podem causar sangramento excessivo ou trombose.

Quando há uma lesão vascular presente o sangue se torna sólido para formação de um tampão hemostático para que a perda hemorrágica seja reduzida e/ou interrompida, o tampão formado servirá como suporte na reparação tecidual. A presença do tampão resulta em alterações hemostáticas as quais causam choques celulares e turbilhonamento do sangue causando a ativação de células e de fatores da coagulação.

Através do estudo das vias de coagulação é possível a identificação do setor da hemostasia que se encontra alterado.

Os testes de avaliação hemostática são comumente solicitados para triagem pré-operatória para risco de sangramento; monitoramento de tratamento médico com anticoagulantes; avaliação inicial de anormalidades trombóticas ou de sangramento.

O Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (aPTT) é utilizado, principalmente, para detecção de deficiências dos Fatores de Coagulação XII, XI, X, IX, VIII, V, II, I e Precalcreína .

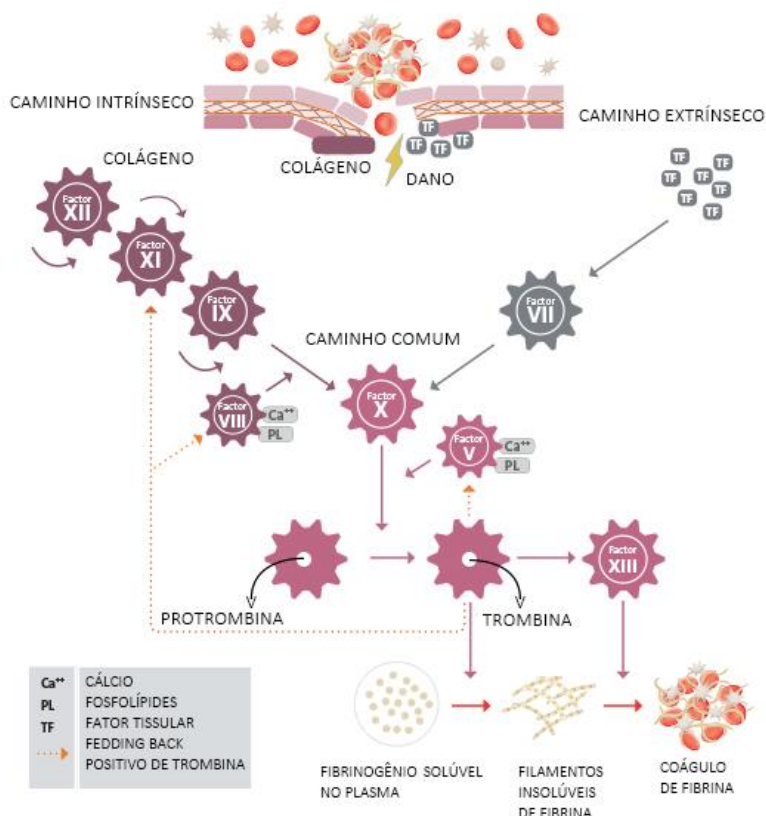
O aumento do Tempo de Protombina (PT) pode indicar doença congênita ou adquirida que afeta os Fatores de Coagulação I, II, V, VII, e tem ampla utilização para monitoramento de pacientes em terapia oral de anticoagulantes.

#### Cascata da Coagulação

##### Coordenando a formação do coágulo de fibrina

Para a coagulação, o fibrinogênio solúvel do plasma sanguíneo é convertido em filamentos de fibrina insolúveis que formam uma malha que aprisiona trombócitos e eritrócitos, produzindo um coágulo sanguíneo sólido. Isso é coordenado por fatores enzimáticos de coagulação presentes no plasma sanguíneo. Existem basicamente duas vias que terminam em uma via comum final que leva à formação de um coágulo de fibrina.

- Caminho Intrínseco: desencadeado pela trombina, colágeno e superfícies com carga negativa. O teste correspondente é o aPTT.
- Caminho Extrínseco: desencadeado pelo fator tissular (FT) que é liberado por tecido lesionado. O teste correspondente é o PT. Os fatores envolvidos, além do FT, são X, VII, V, II e fibrinogênio.



### Avaliação do caminho intrínseco

A prolongação do tempo de formação do coágulo do aPTT indica uma anormalidade do caminho intrínseco e final coagulação.

O aPTT é reportado em segundos. Até o momento não existe uma padronização internacional. Os resultados são específicos para o reagente aPTT de um fabricante.

### Relevância Clínica

- Monitoramento da terapia com heparina não fracionada (HNF)
- Hemofilia A, B e C
- Inibidores dos fatores de coagulação
- Anticorpos fosfolípidos (lúpus anticoagulante)

### Monitoramento da terapia anticoagulante com HNF

A heparina não fracionada é comumente usada para profilaxia anticoagulante e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV), síndromes coronárias agudas ou fibrilação atrial. É administrado por via intravenosa ou subcutânea.

A meia-vida curta da HNF fornece flexibilidade no tratamento médico.

O monitoramento da dosagem terapêutica da heparina não fracionada é obrigatório para evitar níveis de super ou sub anticoagulação no plasma sanguíneo. O método mais comum para monitorar a HNF é a ativação tempo parcial de tromboplastina (aPTT).

### Avaliação do caminho extrínseco

O prolongamento do tempo de protrombina avalia a integridade do caminho extrínseco e comum da cascata de coagulação.

Os resultados para TP são reportados em segundos, em relação a um pool normal, em % de atividade (Quick) ou como RNI (índice Internacional Normalizado).

Como são usados diferentes tipos de fator tissular na obtenção do TP, a Organização Mundial de Saúde preconizou o uso do índice internacional normalizado (INR, RNI ou IIN) para padronizar mundialmente o resultado obtido durante o teste. Isso significa que o resultado do RNI é praticamente o mesmo se usado em diferentes laboratórios.

### Relevância Clínica

- Monitoramento de terapia com anticoagulante oral com antagonistas da vitamina K, exemplo Varfarina.
- Diminuição ou defeito dos fatores, exemplo fator VII.
- Inibidores do fator de coagulação.

- Função sintética do fígado;
- Coagulação intravascular disseminada (CID).

### Monitoramento de terapia anticoagulante oral com antagonistas da vitamina K.

O uso de anticoagulantes orais é avaliado pelo RNI.

Anticoagulantes orais, por exemplo, varfarina, são comumente usados para profilaxia oral e tratamento de tromboembolismo venoso e para pacientes com alto risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. O efeito anticoagulante da varfarina depende fortemente de cada paciente e de suas condições de vida (por exemplo, genética, metabolismo, dieta). Assim, é necessário ajustar e monitorar a dosagem de varfarina em base regular.

Um valor alvo terapêutico típico do TP é um RNI de 2,0 - 3,0. Os intervalos alvo individuais do RNI variam de acordo com estado da doença, idade e aconselhamento médico.

### Tromboembolismo

Os valores de RNI abaixo da janela terapêutica indicam uma possível dosagem inferior à necessária de anticoagulantes. O risco de eventos tromboembólicos é aumentado.

### Hemorragia

Os valores de RNI acima da janela terapêutica indicam uma possível overdose de anticoagulantes. O risco de sangramento é aumentado.

### Exemplo de uma janela terapêutica com RNI

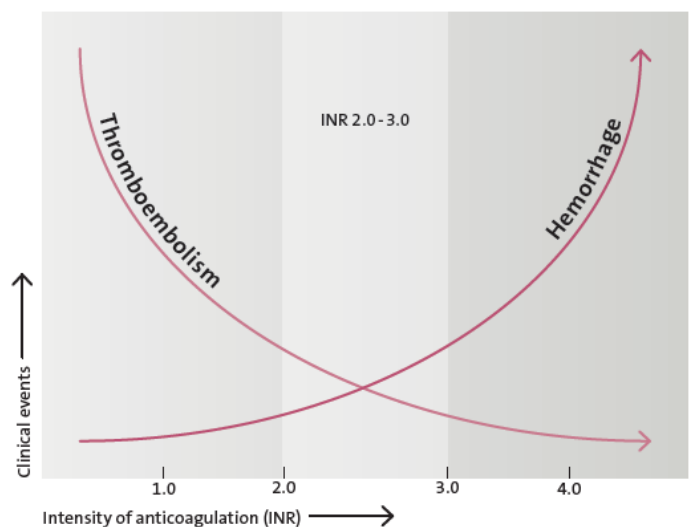


Figure 1:  
Balancing the risk of anticoagulant therapy (adapted from Blann, 2003)<sup>3</sup>

### Interpretação dos resultados

#### Avaliação do status da hemostasia

A interpretação dos resultados deve sempre ser realizada em conjunto com uma avaliação clínica completa. Isso pode exigir mais testes.

Para PT prolongado e aPTT acima da faixa de referência, é especialmente importante considerar se e que tipo de sintomas de sangramento são observados.

aPTT Normal PT prolongado	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fator VII diminuído ou defeituoso</li> <li>➤ Inibidores do fator de coagulação</li> <li>➤ Doença hepática</li> <li>➤ Deficiência de vitamina K</li> <li>➤ Coagulação intravascular disseminada crônica (CID)</li> <li>➤ Anticoagulantes (por exemplo, antagonistas da vitamina K, como a varfarina)</li> </ul>
aPTT prolongado PT normal	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hemofilia A (fator VIII diminuído ou defeituoso)</li> <li>➤ Hemofilia B (fator IX diminuído ou defeituoso)</li> <li>➤ Hemofilia C (fator XI diminuído ou defeituoso)</li> <li>➤ Deficiência do fator XII</li> <li>➤ Inibidores do fator de coagulação, por exemplo, hemofilia A adquirida ou</li> <li>➤ aloanticorpos após exposição de concentrados de fator VIII</li> <li>➤ doença de von Willebrand (forma grave)</li> <li>➤ Anticorpos fosfolipídeos (anticoagulantes lúpicos)</li> <li>➤ 9-Anticoagulantes, por exemplo HNF</li> </ul>
aPTT prolongado PT prolongado	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Deficiência de vitamina K</li> <li>➤ Doença hepática grave</li> <li>➤ Coagulação intravascular disseminada aguda (CID)</li> <li>➤ Deficiência combinada de fatores de coagulação, por exemplo fator V e fator VII</li> <li>➤ Deficiências de fatores da via comum: trombina, fator V, fator X e fibrinogênio</li> <li>➤ Anticoagulantes (doses elevadas de HNF, inibidores diretos da trombina, por exemplo, Hirudin)</li> </ul>
aPTT reduzido	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Em alguns casos, isso pode indicar um estado hipercoagulável</li> </ul>

### Estudos de Mistura de Amostra: Distinguindo a deficiência de fator dos inibidores

Um estudo associado é usado para investigar melhor a causa de um PT e aPTT prolongados. O plasma normal é misturado com a amostra do paciente normalmente na proporção de 1: 1. Se a adição de plasma normal corrigir o resultado, a causa, provavelmente, será uma disfunção ou deficiência de um fator de coagulação necessário. O plasma adicionado contrabalança a deficiência.

Se a adição de plasma normal falhar na correção do resultado, a causa do teste anormal é provavelmente um inibidor, por exemplo, inibidor do fator de coagulação ou anticorpo antifosfolípide (por exemplo, um anticoagulante lúpico).

### Considerações Finais

A hemostasia constitui importante mecanismo de defesa do organismo. Portanto é essencial o entendimento da fisiologia hemostática para a correta condução diagnóstica e terapêutica dos pacientes, seus distúrbios podem estar associados tanto com hemorragia como com doenças tromboembólicas.

A In Vitro oferece aos laboratórios soluções de teste integradas para hemostasia com reagentes e analisadores HumaClot. Os analisadores HumaClot semi-automatizados e totalmente automatizados permitem uma avaliação precisa da coagulação.

*Traduzido por: Patrícia Vilela - Diretoria*

### Fontes

1. BALUWALA, Israfil, FAVALORO, Emmanuel J. & PASALIC, Leonardo. **Therapeutic monitoring of unfractionated heparin – trials and tribulations**, *Expert Review of Hematology*, 10:7, 595-605, 2017.
2. British Columbia (04/2015): **Warfarin Therapy Management**. <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/warfarin-therapy>.
3. BLANN, AD, FITZMAURICE DA, Lip GYH. **Anticoagulation in hospitals and general practice**. *BMJ* 2003; 326:153-6.
4. KAMAL, Arif H. et al., **How to Interpret and Pursue an Abnormal Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, and Bleeding Time in Adults**, *Mayo Clinic Proceedings*, Volume 82, Issue 7, 864 - 8735.
5. AACC Lab Tests Online (11/2019): **Partial Thromboplastin Time (PTT, aPTT)**. URL: <https://labtestsonline.org/tests/partial-thromboplastin-time-ptt-aptt>.
6. ABDULAH, Wan Zaidah et al., **Shortened activated partial thromboplastin time, a hemostatic marker for hypercoagulable state during acute coronary event**, *Translational Research*, Volume 155, Issue 6, 315 - 319.
7. KRUSE-JARRES, Rebecca, SINGLETON, Tammuela C. & LEISSINGER, Cindy A. **Identification and Basic Management of Bleeding Disorders in Adults**, *The Journal of the American Board of Family Medicine* July 2014, 27 (4) 549-564.
8. Pictures source: 1. studiovin / shutterstock, 2. TunedIn by Westend61 / shutterstock
9. In Vitro Diagnóstica, **Reagentes, Hemostasia, 2020**. Disponível em: [https://www.invitro.com.br/reagentes/Instrucoes\\_de\\_uso/ptt\\_l%C3%ADquido.pdf](https://www.invitro.com.br/reagentes/Instrucoes_de_uso/ptt_l%C3%ADquido.pdf); [https://www.invitro.com.br/reagentes/Instrucoes\\_de\\_uso/pt\\_l%C3%ADquido.pdf](https://www.invitro.com.br/reagentes/Instrucoes_de_uso/pt_l%C3%ADquido.pdf). Acesso em agosto de 2020.

**NOVA LINHA DE REAGENTES LÍQUIDOS PARA COAGULAÇÃO**

**LANÇAMENTOS**

**APTT líquido**  
 - Estabilidade de 75 dias entre 2 – 8°C após a abertura do frasco  
 - Disponível nas apresentações 8 ml e 24 ml

**PT líquido**  
 - Estabilidade de 14 dias entre 2 – 8°C após a abertura do frasco  
 - ISI inferior a 1,1  
 - Disponível nas apresentações 12 ml.