

Diagnóstico Diferencial das Coagulopatias

Ana Luiza Leite Morais, Carlos Alberto Scrideli

As coagulopatias são caracterizadas por doenças decorrentes de alterações quantitativas e ou qualitativas de um ou mais fatores da coagulação e ou plaquetas. Estas doenças geralmente caracterizam-se pela ocorrência de sangramentos que pode variar em relação à gravidade e causa (espontânea ou traumática), porém podem também ser diagnosticadas apenas por alterações laboratoriais.

O conhecimento dos mecanismos básicos da coagulação é de extrema importância para uma correta investigação diagnóstica em casos suspeitos de coagulopatias.

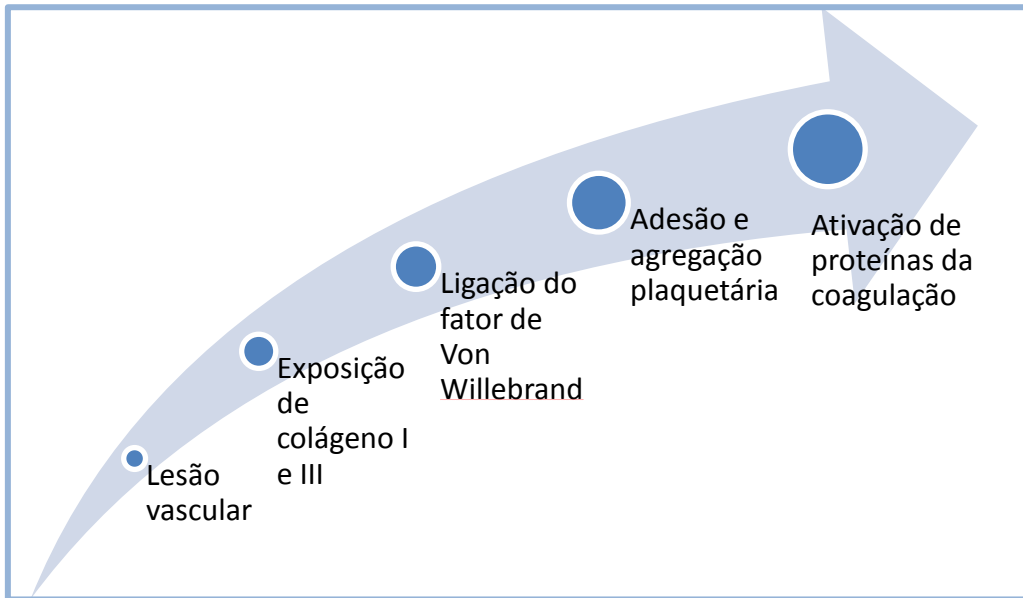
Fisiopatologia da Coagulação

Os componentes do sistema hemostático incluem os vasos sanguíneos, as plaquetas, as proteínas da coagulação do sangue, os anticoagulantes naturais e o sistema de fibrinólise. Esses componentes e os mecanismos envolvidos no processo de coagulação devem ser regulados para cessar o sangramento (evitando assim hemorragias) e simultaneamente também deve evitar a formação de trombos intravasculares, decorrentes de formação excessiva de fibrina.

Quando ocorre lesão do endotélio vascular, o Fator de Von Willebrand (fVW) se liga ao colágeno exposto e desencadeia a ativação das plaquetas circulantes. Estas passam a “rolar” e na área da lesão se ligam ao fVW através da glicoproteína GPIb/IX. Uma vez ativada as plaquetas sofrem diversas alterações de forma, secreção de grânulos, liberação de ADP/ATP e tromboxano A₂ e ativação de glicoproteínas presentes na membrana, acarretando no recrutamento de mais plaquetas e a agregação entre elas, que é mediada pela integrina GPIIb/IIIa.

Assim esta fase inicial da hemostasia, onde se forma o “tampão plaquetário”, tem como principais mediadores as plaquetas e o fVW. Quando ocorre qualquer disfunção nesta fase chamamos de distúrbio de hemostasia primária.

Figura 2: Fisiopatologia hemostasia



Já a hemostasia secundária tem como chave principal a geração de trombina. Na década de 60, foi proposto o modelo de “cascata” da coagulação sanguínea, onde a coagulação ocorreria por um processo sequencial de ativação proteolítica resultando na formação de trombina e assim convertendo fibrinogênio em fibrina. Nesse modelo a coagulação foi dividida em uma via extrínseca e uma via intrínseca que convergem no ponto de ativação do fator X (“via final comum”). Atualmente, essa separação das vias, não corresponde exatamente com a fisiopatologia da coagulação. Experimentos conduzidos nas últimas três décadas demonstraram que as vias intrínseca e extrínseca não apresentam funcionamento independente.

Recentemente foi proposto o modelo baseado em superfícies celulares, no qual a hemostasia requer substâncias procoagulantes ativadas que permaneçam localizadas no sítio da lesão para a formação de tampão plaquetário e de fibrina neste local. Neste novo modelo, o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição de fator tecidual (FT) na corrente sanguínea.

A via do fator tecidual é iniciada quando ocorre lesão celular ou ação de citocinas e o sangue é exposto ao FT, uma proteína de membrana celular expressa nas porções internas da parede vascular e que também pode estar presente nas células endoteliais. O fator VII ativado (fVIIa) liga-se ao FT acarreta na ativação do fator X (fXa) e do fator IX (fIXa). O fXa se liga ao fator V ativado (fVa) formando o complexo protrombinase, o qual promove a ativação da protrombina com geração de pequena quantidade de trombina. Esta pequena quantidade de trombina será responsável pela ativação das plaquetas, fator V, e Fator VIII. Já o fIXa se liga ao fator VIII ativado (fVIIIa) formando o “complexo tenase intrínseco” que será responsável pela segunda via de ativação do fX e maior produção de trombina.

Na fase final a trombina quebra o fibrinogênio produzindo monômeros de fibrina, estes sofrem polimerização e são estabilizados pelo fator XIII ativado. Assim juntamente com o “tampão plaquetário” formam o coágulo estável.

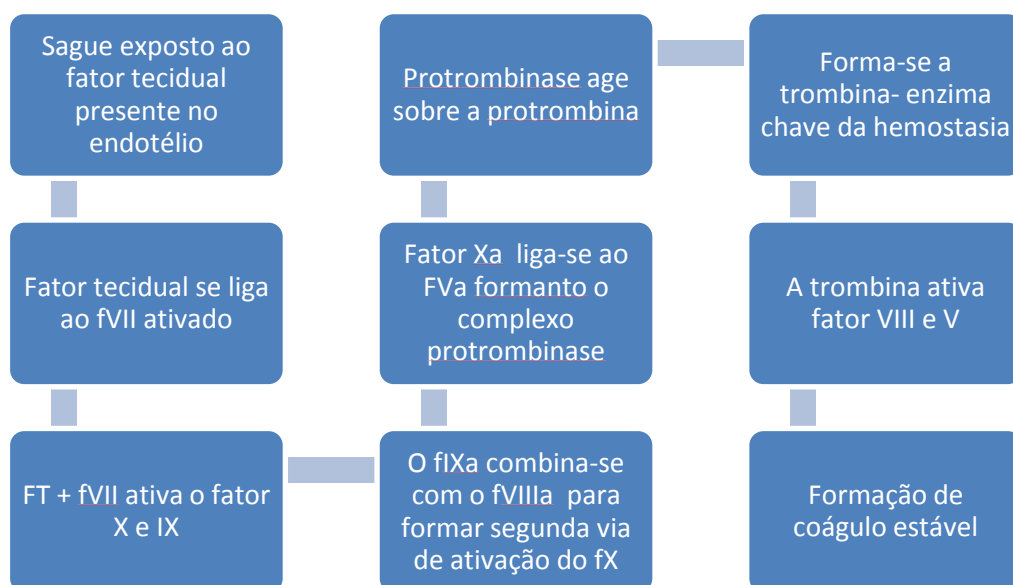


Figura 2: fisiopatologia da via do fator tecidual.

Todo esse processo de formação do coágulo é contra regulado pelos anticoagulantes naturais, que são eles: a antitrombina (AT), Sistema de

Proteína C/Proteína S, e o inibidor da via do fator tecidual (TPFI), limitando assim a deposição de fibrina.

A AT é o inibidor primário da trombina e também exerce função inibitória em relação ao fIXa, fXa, e fXIa. Ela também acelera o processo de dissociação e impede a reassociação do fVIIa com o FT. A proteína C quando ligada ao seu receptor no endotélio, é ativada após a ligação da trombina ao receptor endotelial de trombomodulina. Ela age inibindo a coagulação, clivando e inativando os fatores Va e VIIIa e esse processo é potencializado pela proteína S, que atua como um cofator enzimático. Já o TPFI é uma proteína plasmática associada a uma lipoproteína que forma um complexo com o FT, fVIIa e o fXa inibindo a via do FT.

Ao final a fibrina será degradada pelo sistema fibrinolítico, composto principalmente por plasminogênio e pelo ativador do plasminogênio tecidual. O sistema fibrinolítico gera a plasmina que age sobre a fibrina dissolvendo o coagulo formado e liberando assim os produtos de degradação da fibrina, dentre eles os Dímeros D. Lembrando que o sistema fibrinolítico também é regulado por inibidores da fibrinólise. Todo esse processo ocorre de forma simultânea, para promover assim uma hemostasia adequada sem um risco aumentado de trombozes.

O fígado sintetiza a grande maioria dos fatores de coagulação e de proteínas envolvidas na fibrinólise, incluindo todas os fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X, proteínas C e S), fatores V, XI, XII, XIII, fibrinogênio, e antitrombina. O fator VIII, além da produção hepática, também é sintetizado pelo endotélio vascular. O fator de von Willebrand é sintetizada principalmente pelas células endoteliais. Estes 2 fatores em geral apresentam níveis normais ou elevados em pacientes com insuficiência hepática grave devido ao aumento de produção dos mesmos pelas células endoteliais. Quando a função hepática é comprometida, os fatores V e VII são os mais afetados, devido a suas meias vidas mais curtas (12 horas e 4-6 horas respectivamente).

Quadro Clínico

A história clínica e o exame físico nos distúrbios de coagulação deverão ser sempre minuciosos. É importante lembrar que nem sempre o paciente possui história clínica relevante e seus achados laboratoriais surgem em exames de rotina ou pré operatórios. A anamnese deve sempre conter informações sobre:

- História familiar de sangramento: sugerindo coagulopatias hereditárias, porém a ausência de história familiar não exclui novas mutações ou distúrbios de coagulação adquirido/secundário.
- Localização e intensidade do sangramento: lembrar que sangramentos de mucosa ou cutâneos sugerem distúrbios de hemostasia primária (doenças plaquetárias ou Von Willebrand). Já sangramentos profundos como articulações (hemartroses), sangramentos musculares ou grandes hematomas sugerem deficiência de fator de coagulação (hemofilias).
- Idade do surgimento do sangramento: caracterizar se houve sangramento desde o nascimento ou quando lactente.
- Condições associadas ao sangramento: esclarecer se os sangramentos ocorrem de maneira espontânea ou apenas após traumas. Sempre questionar se o paciente passou por algum desafio hemostático (cirurgias, extração dentária, menarca, etc)
- Anemia e necessidade de transfusão de hemocomponente: constitui uma forma objetiva de quantificar o sangramento se a criança apresentou anemia importante após sangramento ou teve necessidade de reposição de hemocomponente.
- Medicamentos: questionar uso de medicamentos que possam alterar o sistema de coagulação (cumarínicos, indandionas, antibiótico de amplo

espectro, colestiramina, quimioterápicos, ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios)

Exames laboratoriais

Os exames complementares deverão ser solicitados com base na história clínica. Abaixo estão listados os principais exames de prova de coagulação e a sua utilidade durante a investigação.

- Tempo de sangramento (TS): consiste em realizar pequeno corte de 2mm de profundidade e avaliar o tempo o sangramento cessará. Pode ser realizado pelos métodos de Duke (lóbulo da orelha) e de Ivy (antebraço). Cada vez menos disponível.
- Plaquetas: avaliação quantitativa e se necessário avaliação morfológica em esfregaço. Avalia distúrbios primários da coagulação.
- Teste de Agregação Plaquetária: avalia agregação plaquetária com ristocetina, colágeno, ADP, ATP, Adrenalina. Constitui análise qualitativa das plaquetas. Importante para o diagnóstico diferencial das plaquetopatias e para alguns tipos da doença de Von Willebrand.
- Citometria de fluxo: expressão de complexos de glicoproteínas Ib/IX (CD42b/CD42a) e complexo IIa/IIIb (CD41/CD61). Importante ferramenta no diagnóstico de alterações qualitativas de plaquetas: Síndrome de Bernard-Solier e Trombastenia de Glanzmann
- Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA): avalia a via intrínseca e via comum da coagulação composta pelos fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, pré-caliceína, cininogênio. É importante lembrar que a deficiência de fator XII, pré-caliceína e cininogênio alteram o TTPA, porém não há relevância clínica, pois não levam a sangramento.

- Tempo de Atividade de Protrombina (TP): avalia via extrínseca e comum da coagulação participação dos fatores VII, X, V, II e I. Padronizado com o International Normalized Ratio (INR) para evitar variações de reagentes. É usado para controle de pacientes em uso de warfarina, por avaliar fatores dependente da vitamina K.
- Tempo de Trombina (TT): avalia a passagem de plasmina a fibrinogênio.
- Dosagem de protrombina (fator II), fator V, XII, VIII, IX: determina a atividade de cada fator de coagulação.
- Atividade de fVW, quantificação do Antígeno de Von Willebrand, Atividade do cofator de ristocetina (RICOF), pesquisa de multímeros de Von Willebrand : exames para diagnóstico e classificação da doença de Von Willebrand.
- Função hepática: em hepatopatias graves em geral todos os fatores de coagulação estão diminuídos, exceto os fatores VIII e de vW, que são produzidos pelas células endoteliais.

Diagnóstico diferencial

Os diagnósticos diferenciais das coagulopatias hereditárias deverão ser divididos em distúrbios de hemostasia primária (plaquetopatias e alguns tipos de doença da Von Willebrand) e distúrbios de hemostasia secundária (deficiência de fator de coagulação).

As alterações plaquetárias podem ser quantitativas ou qualitativas, adquiridas ou hereditárias. Na tabela 1 e 2 estão descritos os principais diagnósticos diferenciais das plaquetopatias e das deficiências hereditárias e adquiridas de fator da coagulação, respectivamente, bem como manifestações clínicas, fisiopatologia e as principais alterações laboratoriais.

Tabela 1: diagnóstico diferencial das plaquetopatias.

Diagnóstico	Manifestações Clínicas	Fisiopatologia	Alterações laboratoriais
Plaquetopenias adquiridas	Sangramentos de pele e mucosa: equimoses, epistaxe recorrente, gengivorragia, hemorragia	Plaquetopenia induzida por vírus: parvovirus, HIV, EBV, hepatites, sarampo - Bacterianas, - Protozoários (leishmaniose, toxoplasmose) - Tóxicos e fármacos (heparina e anticoagulantes) - Autoimune: colagenoses, PTI - Leucemias, aplasias de medula óssea - Consumo: CIVD, Síndrome de Kasabach-Merrit. - Sequestro esplênico, queimaduras - Quimioterapia, radioterapia	Plaquetopenia
Alterações qualitativas de plaquetas adquiridas	Sangramentos de pele e mucosa: equimoses, epistaxe recorrente, gengivorragia, hemorragia gastrointestinal, etc	Diminuição da capacidade de adesão/agregação plaquetária secundárias. Causas mais frequentes: uremia, uso de drogas inibidoras de COX, bloqueadores do canal de cálcio	TS aumentado Alteração nos testes da adesão/agregação plaquetária
Síndrome de	Sangramentos de pele	Ausência ou alteração	-Agregação

Bernard-Soulier	e mucosa: equimoses, epistaxe recorrente, gengivorragia, hemorragia gastrointestinal, etc	na GPIb-IX, importante na adesão plaquetária. Autosômica recessiva	plaquetária: hipoagregação com ristocetina - Plaquetas gigantes no esfregaço de sangue periférico - Pode apresentar Plaquetopenia - citometria de fluxo: baixa expressão de CD42b/CD42a
Tromboastenia de Glanzmann	Sangramentos de pele e mucosa: equimoses, epistaxe recorrente, gengivorragia, hemorragia gastrointestinal, etc Pode variar a gravidade do sangramento de acordo com o grau de deficiência.	Defeito na proteína IIb-IIIa, responsável pela agregação plaquetária. Tipo I: deficiência grave na Gp Tipo II: restam aproximadamente 15% de GP. Autossômica recessiva.	Agregação plaquetária: hipoagregação com adrenalina, ADP, e colágeno. - Plaquetas normais em quantidade - citometria de fluxo: baixa expressão de CD41/CD61
Doença do Pool plaquetário	Pequena tendência hemorrágica após traumas e cirurgias.	Defeitos dos grânulos das plaquetas, onde estão contidos os agentes agregantes plaquetários.	-Agregação plaquetária : Ausência da segunda onda da agregação plaquetária com ADP e epinefrina -Alargamento do TS

Tabela 2: Deficiências adquiridas e hereditárias de fatores de coagulação

Fator Deficiente	Quadro clínico	Exames Laboratoriais
fXII, cininogenio, pre-caliceína	Ausência de sangramento	TTPA prolongado
Fator XI	Hemorragias em cirurgias, exodontias, acidentes. Hemartrose é raro	TTPA prolongado Fator XI diminuído

Fator X	Hemorragias de intensidade moderada a grave. Hemartrose: raro	TTPA prolongado TP prolongado Fator X diminuído
Fator IX (hemofilia B)	Hemartrose, hematoma muscular, sangramentos espontâneos.	TTPA prolongado Fator IX diminuído: <1% grave 1-5% moderado >5% leve
Fator VIII (hemofilia A)	Hemartrose, hematoma muscular, sangramentos espontâneos.	TTPA prolongado Fator VIII diminuído: <1% grave 1-5% moderado >5% leve
Fator de Von Willebrand	Sangramento mucocutâneo, pós trauma, pós cirúrgico. Pode ocorrer sangramentos espontâneos e hemartroses em casos de DVW tipo 3.	TTPA prolongado ou normal. Agregação plaquetária com ristocetina anormal. RICOV e fator de VW diminuídos. (pode apresentar-se como defeito qualitativo ou quantitativo)
Fator VII	Variável Menorragia, epistaxe Hemartrose e hematomas são raros.	TP prolongado Diminuição Fator VII
Fator V	Variável Desde hemorragias leves a graves.	TP e TTPA prolongado TT normal Fator V diminuído ou normal com função alterada
Fator II (protrombina)	Sangramento leve a moderado	TP e TTPA prolongado Diminuição fator II
Fibrinogênio (fator I)	Menorragias, gengivorragias e epistaxes, sangramento de coto umbilical	TP e TTPA prolongado Diminuição fator I
Fator XIII	Sangramento coto umbilical, hemorragia, aborto de repetição.	TP e TTPA normais com história de sangramento. Teste de solubilidade do

		coágulo – alterado nas formas graves
Insuficiência hepática	Sangramento variado	TP e TTPA alargados, diminuição dos fatores de coagulação exceto FVIII e FvW
Deficiência de vitamina K (doença hemorrágica do RN, síndrome de má absorção, dicumarínicos, uso prolongado de antibióticos, etc)	Sangramento variado	TP e TTPA alargados
Coagulação intravascular disseminada, Leucemia promielocítica aguda	Sangramento e trombose da microvasculatura	Plaquetopenia, TP e TTPA prolongados, aumento de D-dímeros e de produtos de degradação da fibrina (PDF)

Considerações finais

A suspeita clínica e laboratorial de distúrbios da coagulação crianças deve ser prontamente identificada e investigada, e encaminhada ao hematologista, quando necessário, para um acompanhamento e tratamento precoce para que assim se evite sangramentos graves e sequelas futuras.

Referências

- 1- Braga JAP, Loggetto SR, Tone LG. Hematologia para o Pediatra. Ed. Atheneu, São Paulo, 2007.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada. Manual das coagulopatias raras. Brasília ministério da saúde, 2015.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de Von Willebrand. Brasília ministério da saúde, 2008 44p (Série A. Normas e Manuais técnicos)
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção especializada. Manual de hemofilia. Brasília ministério da saúde, 2015. 2ª edição
- 5- Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina (Ribeirão Preto). 2001; 34(3/4):229-37.
- 6- Ferreira, CN et al . O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010
- 7- Loggetto SR, Braga JAP, Tone LG. Hematologia e hemoterapia pediátrica. Ed. Atheneu, São Paulo, 2014.
- 8- Orkin SH, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009