

O PAPEL DO LABORATÓRIO CLÍNICO NAS COAGULOPATIAS

FERNANDA VOOS¹

RESUMO

Coagulopatias são doenças causadas por deficiência dos fatores plasmáticos da coagulação sanguínea, podendo ser hereditária ou adquirida. Os testes laboratoriais são indicados quando no histórico do paciente há suspeita de distúrbios do sangramento. Além disso, muitos médicos realizam exames rotineiros em pacientes assintomáticos no período pré-operatório. Em qualquer caso, a avaliação laboratorial do paciente com ou sem manifestação hemorrágica inicia-se por testes de screening, que detectam alterações tanto na hemostasia primária quanto da cascata da coagulação. Tipicamente inicia-se com TP, TTPA e Contagem de Plaquetas.

Palavras-chaves: Avaliação Laboratorial, Coagulopatias e Fatores da Coagulação

¹ Biomédica e aluna do curso de Pós-graduação em Análises Clínicas e Moleculares (março de 2010 a abril de 2011) – Academia de Ciência e Tecnologia - Instituto Naoum. E-mail: fer_voos@hotmail.com / Endereço para correspondência: Rua Santa Cruz, nº 190, Sala 03 / CEP. 89897-000 / São João do Oeste-SC

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia secundária ou coagulação propriamente dita é o mecanismo pelo qual os fatores de coagulação plasmáticos, fator tecidual e cálcio, interagem após uma lesão vascular, para formar o coagulo de fibrina. Nesse contexto, as plaquetas fornecem a superfície que abriga o processo da coagulação e interagem com a fibrina para estabilizar o coagulo formado. ⁷

Coagulopatia é o termo usado pra se referir às doenças causadas por deficiência dos fatores plasmáticos da coagulação sangüínea, que pode ser hereditária ou adquirida. Entre as hereditárias, estão as hemofilias, a Doença de Von Willebrand e as diversas outras doenças hemorrágicas por deficiência dos fatores da coagulação. As adquiridas podem resultar da deficiência da vitamina K, doença hepática, coagulação intravascular disseminada, fibrinogenólise, e inibidores da coagulação. Em qualquer situação ocorre deficiência de um ou mais fatores da coagulação, ou aumento de fatores anticoagulantes, com quadro clínico de sangramentos leves ou graves dependendo do nível do fator alterado. ^{10,11}

Dessa forma a necessidade de confirmar ou excluir uma doença hemorrágica representa situação relativamente comum na prática clínica. O individuo que se apresenta ao clínico, queixando-se de situações hemorrágicas a mínimos traumas ou de ter percebido sangramento excessivo após algum tipo de desafio ao sistema hemostático é exemplo típico de situações que requerem uma avaliação clinicolaboratorial sistemática. Outro tipo de avaliação para que o hematologista é freqüentemente acionado ocorre quando são detectadas anormalidades laboratoriais nos exames de screening do sistema hemostático, solicitados para pacientes assintomáticos, em avaliações pré-operatórias ou no seguimento clínico de outras doenças.⁹

2. COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA NORMAL

Hemostasia é o processo pelo qual o organismo procura controlar a perda sangüínea através de um vaso lesado, evitando que ela se prolongue por um tempo maior. Este processo envolve a formação de coágulos de sangue, para estancar o sangramento nos vasos lesados, e os sistemas anticoagulante e fibrinolítico normais

que limitam a formação de coágulos nos locais de lesão, impedindo que se disseminem para outras partes do organismo. ^{4,3}

Didaticamente divide-se a hemostasia em duas fases. A hemostasia primária, a qual ocorre logo após a lesão do vaso sangüíneo, na qual ocorre a formação do tampão plaquetário, e finalmente ativação dos fatores da coagulação. Já a hemostasia secundária segue um padrão de cascata e culmina na formação do coágulo, composto de plaquetas e fibrina. ^{4,7}

2.1 CASCATA DA COAGULAÇÃO

Os fatores da coagulação são proenzimas geralmente produzidas pelo fígado que, em condições normais, circulam na forma inativa e com meia-vida variável. Esses fatores integram a cascata da coagulação, que tem sido tradicionalmente dividida em três vias, extrínseca, intrínseca e comum, divisão esta apenas didática, pois facilita a interpretação dos testes laboratoriais que avaliam a coagulação. ⁷

2.1.1 Ativação da cascata

A ativação da cascata da coagulação pode ocorrer de duas formas, a primeira é a forma predominante da ativação da coagulação in vivo, ocorre por via do fator tecidual é responsável pela iniciação da via extrínseca da coagulação. Já a via da ativação pelo contato é responsável pela iniciação da via intrínseca. ⁷

A geração de trombina a partir do seu precursor, a protrombina, representa o evento mais importante da coagulação. A principal função da trombina é mediar a conversão do fibrinogênio em fibrina, que é um componente estrutural do coágulo. A trombina ativa também os fatores VIII e V, bem como o seu inibidor, a proteína C, além do fator XIII, que forma pontes que interligam as traves de fibrina. ⁷

Fibrinólise é a fase final da hemostasia, consiste na reorganização e absorção do coágulo. Processo conduzido pela plasmina, uma enzima que degrada a fibrina ou o fibrinogênio, produzindo produtos de degradação da mesma. A plasmina é produzida a partir do plasminogênio liberado pelas células endoteliais, e essa reação é catalisada pelo ativador do plasminogenio tecidual e pela uroquinase. ⁷

3. COAGULOPATIAS

São doenças causadas por deficiência dos fatores plasmáticos da coagulação, podendo ser hereditária ou adquirida. Dentre as várias condições hereditárias e adquiridas que alteram o TP e/ou o TTPA, citarei as principais.

3.1 HEMOFILIAS A e B

Distúrbio de sangramento hereditário grave mais comum, doença genética, caracterizada pela deficiência do fator VIII, sua incidência é de um caso em cada 5 mil a 10 mil pessoas, manifesta-se quase que exclusivamente no sexo masculino, é uma doença ligada ao cromossomo X. É importante ressaltar que a doença nem sempre é herdada, mutações espontâneas são responsáveis por 30% dos casos. É classificada em severa, moderada e leve, fenômenos hemorrágicos espontâneos são freqüentes, acometendo articulações, músculos, mucosas e sistema nervoso central. Diagnóstico confirmado pela dosagem do fator VIII. ^{3,7}

A hemofilia B é caracterizada pela deficiência do fator IX, assim como a hemofilia A é ligada ao cromossomo X e a manifestação predomina no sexo masculino, fenômenos hemorrágicos são freqüentes nos casos graves, é confirmada pela dosagem do fator IX. ^{3,7}

Os testes laboratoriais primeiramente solicitados são TP e TTPA, nestas coagulopatias o TTPA apresenta-se aumentado, TP e contagem de plaquetas apresentam-se normais.

3.2 DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Doença que apresenta o tipo mais freqüente de coagulopatia hereditária de 1/100 a 1000 pessoas, acomete ambos os sexos, é causada por mutações no gene que codifica o fator de Von Willebrand. O FvW é uma glicoproteína produzida por megacariócitos e endotélio, é armazenado nas plaquetas e células endoteliais. Atua como proteína carreadora do FvW e faz a lesão das plaquetas ao endotélio após a lesão vascular. Na maioria das vezes é assintomática, quando ocorrem manifestações hemorrágicas, se devem da disfunção plaquetária ou da atividade

reduzida do fator VIII. Possui três subtipos, onde Tipo 1: FvW insuficiente, Tipo 2: FvW não funciona e Tipo 3: FvW ausente. ⁷

Na avaliação laboratorial, revela plaquetometria normal, tempo de sangramento alongado e devido a diminuição da atividade do fator VIII, o TTPA se mostra alongado, enquanto TP encontra-se normal. O diagnóstico específico requer a determinação quantitativa do antígeno FvW e a análise dos seus multímeros, para determinação do subtipo. ⁷

3.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

Deficiência da vitamina K provoca uma diminuição da carboxilação dos fatores II, VII, IX, X, proteína C e S da coagulação. Pode ocorrer em pacientes desnutridos graves, pacientes de UTI em uso de antibióticos de amplo espectro, doença do trato biliar ou má absorção intestinal. Tendência a sangramentos profusos. Os testes de coagulação utilizados são TP e TTPA, onde TP apresenta-se prolongado e TTPA normal. ^{7,4}

3.3 HEPATOPATIAS

As lesões hepáticas são decorrentes de diversas doenças e causam freqüentemente distúrbios na hemostasia. Isso ocorre porque o fígado produz quase todos os fatores da coagulação, os inibidores da mesma e as proteínas do sistema fibrinolítico. Desse modo as hepatopatias podem causar diminuição dos fatores pró-coagulantes, aumento do risco de trombose e CIVD. O TP mostra-se aumentado, tornando-o útil na avaliação da função hepática, juntamente com a dosagem de albumina. ^{7,4,3}

3.4 COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

Ocorre após a exposição do sangue ao fator tecidual liberado por tecidos lesados. Essas situações estimulam a produção de trombina, iniciando assim a ativação conjunta da cascata da coagulação e do sistema fibrinolítico, dessa forma dependendo da situação pode resultar em sangramento, trombose ou necrose tissular hemorrágica. ^{7,4,3}

Laboratorialmente é representada pelo aumento do TP e TTPA, a atividade fibrinolítica é refletida pelo aumento da degradação da fibrina e dos dímeros-D. Observa-se também plaquetopenia, hipofibrinogemia e prolongamento do tempo de trombina. ^{7,4,3}

3.5 ANTICOAGULAÇÃO PARENTERAL (Heparina)

A heparina tem grande utilidade atualmente como anticoagulante parenteral na prática clínica, além disso suas propriedades são utilizadas nas matérias para a coleta de sangue, acessos venosos permanentes, entre outros. Tem como mecanismos de anticoagulação a ativação da antitrombina, que inativa a protrombina e os fatores Xa, IXa e XIa da coagulação. Na prática clínica são utilizadas duas apresentações de heparina, não fracionada e de baixo peso molecular. ^{7,4,3}

Sendo assim há uma necessidade de controle dos pacientes que utilizam essa terapêutica. A monitorização destes pacientes é feita por meio do TP e TTPA, onde TTPA encontra-se alongado e o TP normal, porém pode encontrar-se alongado nos casos de superdosagem. ⁷

3.6 ANTICOAGULAÇÃO ORAL (Warfarina)

Warfarina é o anticoagulante oral mais utilizado na prática clínica, atua como antagonista da vitamina K, impedindo assim a carboxilação e ativação dos fatores II, VII, IX e X da coagulação. É indicada no tratamento de eventos tromboembólicos. ⁷

O parâmetro mundialmente adotado para a monitorização destes pacientes é feito com o TP, ou melhor, com o INR, cujo índice terapêutico se situa entre 2,0 e 3,5. É importante ressaltar que o TTPA geralmente é normal, porém pode apresentar-se aumentado nos casos de superdosagem. ⁷

3.7 TRANSFUSÃO MACIÇA

Em condições transfusionais a coagulopatia resulta do efeito dilucional que o volume repostado exerce sobre os fatores da coagulação e plaquetas do paciente. ⁷

Laboratorialmente ocorre alongamento do TP e do TTPA, plaquetopenia e diminuição da concentração do fibrinogênio. Quando associada ao CIVD, também ocorre elevação dos produtos da degradação de fibrina.⁷

4. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os testes laboratoriais são indicados quando no histórico do paciente há suspeita de distúrbios do sangramento. Além disso, muitos médicos realizam exames rotineiros em pacientes assintomáticos no período pré-operatório. Entretanto alguns médicos realizam exames rotineiros de coagulação no período pré-operatório apenas se a história do paciente é sugestiva de distúrbios hemorrágicos, ou se a cirurgia apresenta risco significativo.³

O coagulograma completo é composto por Hemograma, Contagem de Plaquetas, Tempo de Sangramento, Tempo de Coagulação, Prova do Laço, Retração do Coágulo, Tempo de Protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada, Hematócrito e Hemoglobina. Entretanto para cada história clínica há um tipo de exame específico, e o médico é o profissional habilitado para investigar a história clínica e solicitar a avaliação laboratorial.

Em qualquer caso, a avaliação laboratorial do paciente com ou sem manifestação hemorrágica inicia-se por testes de screening, que detectam alterações tanto na hemostasia primária quanto da cascata da coagulação. Tipicamente inicia-se com TP, TTPA e Contagem de Plaquetas.^{3,9}

3.1.1 Hemograma

Através do hemograma avalia-se a presença de anemia, o número de leucócitos e a presença de células anômalas na circulação (leucemias). O grau da anemia mostra a duração e a intensidade das perdas sangüíneas.⁴

3.1.2 Contagem de plaquetas

A contagem de plaquetas deve ser realizada para detectar trombocitopenia, que é definida como uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³. É importante salientar que a contagem em aparelhos eletrônicos não é totalmente

confiável, toda a amostra com contagem plaquetária anormal deverá ser observada em lâmina, detectando assim possíveis erros na contagem automatizada. ⁹

3.1.3 Tempo de Sangramento

Avalia a capacidade de se processar a hemostasia após o vaso ter sido lesado, este teste depende da função plaquetária e da integridade funcional do vaso. O resultado normal é até 6 minutos.

O teste apresenta valor aumentado nas trombocitopenias, Doença de Von Willebrand, já nas coagulopatias mesmo as graves costuma apresentar valor normal. Para que tenha um valor real, deve estar constantemente elevado, por isso deve ser repetido algumas vezes antes de firmar o diagnóstico. ⁴

Extremo cuidado deve ser tomado para o uso do TS como método de screening na avaliação pré-operatória de pacientes assintomáticos, já que alguns estudos demonstram total falta de correlação com sangramento intra ou pós-operatório. ⁹

3.1.4 Tempo de Coagulação

Mede o tempo que o sangue total precisa para coagular. Tempo normal varia de 5 a 10 minutos. Este teste está correlacionado com alterações da via intrínseca da coagulação, estando prolongado com freqüência, nas hemofilias A e B. É pouco sensível e não se altera quando a deficiência do fator VII. Costuma prolongar-se quando há anticoagulante, e na deficiência do fator XII. ⁴

3.1.5 Tempo de Protrombina (TP)

A execução do teste avalia o tempo de formação do coágulo através da adição de tromboplastina (fator tecidual) e cálcio ao plasma do paciente. ⁷

Utilizado como uma medida geral da integridade da via extrínseca e comum. Determina o tempo para a formação do coágulo de fibrina, iniciando com a ativação do fator VII, até a etapa final quando o fibrinogênio é convertido em fibrina. Anormalidades nos fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio prolongam o TP.

Dos cinco fatores que alteram o TP, três são dependentes de vitamina K (protrombina, fator VII e fator X) e tornam-se diminuídos com o uso dos anticoagulantes cumarínicos, motivo que faz do TP o exame mais utilizado para o controle da anticoagulação oral. ⁹

3.1.6 Tempo de tromboplastina parcial ativada

A execução do teste avalia o tempo de coagulação do plasma quando misturado com cálcio, fosfolípídeo cefalina e um ativador de contato (caolin, sílica ou ácido elágico). ³

Utilizado como uma medida geral da integridade da via intrínseca e comum. Determina o tempo para a formação de um coagulo de fibrina, iniciando com a ativação do fator XII, até a etapa final quando o fibrinogênio é convertido em fibrina.

Engloba todos os fatores da coagulação com exceção dos fatores VII e XIII. Tem grande utilidade na monitorização da anticoagulação com heparina e para screening do anticoagulante lúpico. ^{7,9}

“Quando TP ou TTPA se mostram alterados são realizados estudos de mistura, misturando-se plasma do paciente com plasma normal. A adição de plasma normal aos testes de TP e TTPA, é um excelente método de triagem, uma vez que a correção dos tempos com a adição de plasma normal, pode significar deficiência de fator no plasma do paciente. Já a continuação de alteração do tempo indica a presença de inibidor.” ^{3,7}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para uma orientação terapêutica adequada, torna-se indispensável o diagnóstico diferencial das coagulopatias, realizado por meio da história clínica e de testes laboratoriais.

Um conjunto crescente de determinações laboratoriais pode ser utilizado para fornecer um diagnóstico específico aos pacientes afetados. Vários anticoagulantes terapêuticos recentes também estão comumente em uso, e o laboratório de coagulação pode oferecer novos testes para monitorar estes anticoagulantes.

É de suma importância ressaltar que os prolongamentos de TP ou TTPA podem ser patológicos ou não, e devem ser investigados. O clínico deve investigar a história familiar, detalhamento dos episódios hemorrágicos, comorbidades presentes e medicações em uso, deve ser realizado um exame físico minucioso.

O papel do laboratório clínico inicia antes mesmo da coleta do paciente, o cadastro deve conter todas as informações necessárias, desde o jejum, a medicação, se há um diagnóstico confirmado, se o exame solicitado é um pré-operatório. A coleta é de extrema importância, pois um simples garroteamento prolongado altera o exame. Todo e qualquer distúrbio do sangramento deve ser analisado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERREIRA CN. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 32: 416-421, 2010.
2. FRANCO, RF. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001
3. HENRY, John Bernard. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. São Paulo: Manole; 2008. xxvi, 1734 p.
4. LORENZI, T.F.. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 2006. 710 p.
5. MACHADO FR. et al. Distúrbios de coagulação. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 16: 170-174, jul./set. 2004
6. MICHELON J. et al. Análise da coagulação sangüínea em pacientes submetidas à hiperestimulação ovariana para fertilização in vitro. **Rev. Assoc. Med. Brás**, 48: 345-7, 2002
7. NAOUM, Flávio Augusto. **Doenças que alteram os exames hematológicos**. São Paulo: Atheneu, 2010. 220 p.
8. RIBEIRO JL. et al. Efeitos do exercício físico e do treinamento físico na hemostasia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, 27: 213-220, 2005
9. RIZZATI EG & FRANCO RF. **Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos**. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 228-247, jul./dez. 2001
10. SILVA, Paulo H. da; HASHIMOTO, Yoshio. **Coagulação: visão laboratorial da hemostasia primária e secundária**. Rio de Janeiro, RJ: Revinter, 2006. 136 p.
11. VERRASTRO, Therezinha. **Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 2005. 303p.