

SEÇÃO 7

Doenças Hemorrágicas e Trombóticas

Robert R. Montgomery e J. Paul Scott

Quando os vasos sanguíneos são danificados, o processo de coagulação mantém a integridade vascular ou faz cessar o fluxo sanguíneo através do vaso danificado. Se a coagulação estiver comprometida, ocorre hemorragia. Se a coagulação for excessiva, ocorrem trombose e suas complicações. A resposta precisa ser rápida e regulada para garantir a hemostasia. Um traumatismo trivial não deve desencadear uma reação sistêmica, mas deve provocar uma resposta localizada. Uma vez iniciada a coagulação, os anticoagulantes devem confinar o processo de coagulação ao local de lesão para estancar a hemorragia. Então, o coágulo deve ser lisado fisiologicamente para restabelecer a perviedade do vaso sanguíneo. Esses mecanismos hemostáticos são muito complexos e envolvem reações locais do vaso sanguíneo, as múltiplas atividades da plaqueta, a interação de fatores da coagulação específicos entre e com as plaquetas, a regulação da coagulação por fatores anticoagulantes e seus inibidores e os fatores que desencadeiam e regulam o processo fibrinolítico.

O endotélio vascular é a barreira primária contra a hemorragia. Quando pequenos vasos são transecionados, a vasoconstrição ativa minoria a hemorragia local até mesmo sem ativação da coagulação. As plaquetas são essenciais ao controle da hemorragia por vasos sanguíneos pequenos. Uma lesão mais extensa

(envolvimento de vasos sanguíneos grandes) requer a participação e coordenação do processo hemostático para produzir um coágulo de fibrina firme e estável. A extensão desta coagulação é localizada pelo sistema de anticoagulação; a remoção do coágulo requer fibrinólise apropriada.

Deficiências isoladas de anticoagulantes individuais (inibidores dos fatores da coagulação) predispoem o paciente a trombose excessiva. Nos distúrbios hemostáticos adquiridos, com frequência há múltiplos problemas com a homeostase que complicam nossa compreensão da hemostasia desregulada do paciente. A doença primária (sépsis) e seu efeito secundário (choque) ativam a coagulação e fibrinólise e prejudicam a capacidade do hospedeiro de restaurar a função hemostática normal. Na coagulação intravascular disseminada, fatores da coagulação pró-coagulantes e proteínas anticoagulantes são consumidos, deixando o sistema hemostático desregulado. De modo semelhante, os recém-nascidos ou pacientes com doença hepática grave têm deficiências sintéticas das proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes. Essa desregulação torna o paciente predisposto a hemorragia e trombose com fatores desencadeantes leves ou moderados que resultam em alterações importantes no processo hemostático. Os distúrbios hemostáticos adquiridos podem resultar de uma resposta secundária ou terciária a outro estímulo. ■

CAPÍTULO 481

Hemostasia**481.1 Mecanismo Hemostático**

O mecanismo hemostático clássico inclui a resposta vascular, aderência plaquetária, agregação plaquetária, formação do coágulo, estabilização do coágulo, limitação da coagulação ao local da lesão por anticoagulantes reguladores e restabelecimento da perviedade vascular através de fibrinólise e resolução vascular. A avaliação laboratorial deste mecanismo requer o exame isolado desta resposta como uma série de eventos independentes; *in vivo*, contudo, tais eventos estão estreitamente integrados. Por exemplo, o fibrinogênio serve como o ligante entre as plaquetas durante a agregação plaquetária e também atua como a proteína final que resulta no coágulo de fibrina. O fator de von Willebrand (fvW) constitui outro exemplo de uma proteína única com múltiplas funções. Ela circula em complexo com o fator VIII, servindo de ligante adesivo para a aderência plaquetária e o fator VIII servindo como um dos principais co-fatores reguladores que controlam a coagulação. O mecanismo hemostático é ainda complicado pelo fato de que *in vivo* as interações podem ocorrer através de vias diferentes que são estudadas através de exames laboratoriais clínicos. A coagulação *in vitro* caracteriza-se pelo uso do tempo parcial de tromboplastina ativada (PTT) e o tempo de protrombina (TAP). O TAP mede o processo de coagulação através do acréscimo do fator tecidual, o qual, juntamente com o fator VII, ativa o fator X (Fig. 481.1). O fator VII *in vivo* ativa os fatores X e XI, mas nos testes rotineiros do laboratório clínico, esta etapa não é avaliada. Se o fator tecidual e fator VII ativassem somente o fator X, seria difícil compreender por que os distúrbios hemorrágicos mais graves são a deficiência de fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B). No entanto, os mecanismos estudados pelo PTT e TAP nos permitem avaliar as deficiências de fatores da coagulação, embora essas vias possam não ser as mesmas que ocorrem fisiologicamente.

Após uma lesão vascular, ocorre vasoconstrição e o sangue circulante é exposto à matriz subendotelial (Fig. 481.2). O evento inicial após uma lesão envolve a aderência plaquetária ao fvW, quando este é modificado através da interação com a matriz subendotelial. Após a aderência, as plaquetas tornam-se ativadas e liberam grânulos de armazenamento contendo difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A₂ e outras proteínas armazenadas. Estas resultam em agregação e recrutamento de outras plaquetas para o tampão plaquetário. A agregação envolve a interação de receptores específicos na superfície plaquetária com proteínas hemostáticas plasmáticas — principalmente o fibrinogênio. Durante o processo de ativação plaquetária, os fosfolipídios plaquetários interiorizados (principalmente fosfatidilserina) são exteriorizados e interagem em duas etapas específicas limitadoras da velocidade no processo da coagulação — as etapas que envolvem os co-fatores fator VIII e fator V. A lesão vascular também libera fator tecidual e uma superfície vascular alterada que desencadeia a cascata da coagulação e resulta na geração do coágulo de fibrina. O tampão estável de fibrina-plaquetas forma-se finalmente através da retração do coágulo e entrecruzamento da fibrina pelo fator XIII.

O exame da interação dos fatores da coagulação mostrada na Fig. 481.1 revela o que foi denominado a cascata da coagulação. Fatores da coagulação representados por algarismos romanos são ativados. Então, o fator da coagulação ativado precipita a ativação do fator da coagulação sequencial seguinte de maneira sistemática. Isto resulta na amplificação do processo, produzindo um surto de coagulação onde ela é fisiologicamente necessária. No laboratório clínico, o fator XII é ativado por meio de ativadores de superfície (sílica ou vidro) ou contato, como o ácido elálgico. O fator VII é ativado e interage com o fator tecidual através de uma cascata semelhante. Aquele é a via medida pelo PTT, e o último pelo TAP. Este processo é acelerado pela interação com fosfolipídio e cálcio nas etapas que envolvem o fator VIII e fator V. As deficiências de fatores da coagulação resultam em prolongamentos isolados do PTT ou TAP, ou de ambos. Isto é proveitoso na definição das deficiências hereditárias de fatores da coagulação; nos distúrbios hemostáticos adquiridos encontrados na prática clínica, contudo, mais de um fator da coagulação frequentemente é deficiente, de modo que deve-se avaliar o prolongamento relativo do PTT e TAP.

Como foram denominados na ordem de descoberta, os fatores da coagulação não necessariamente refletem a ordem sequencial de ativa-

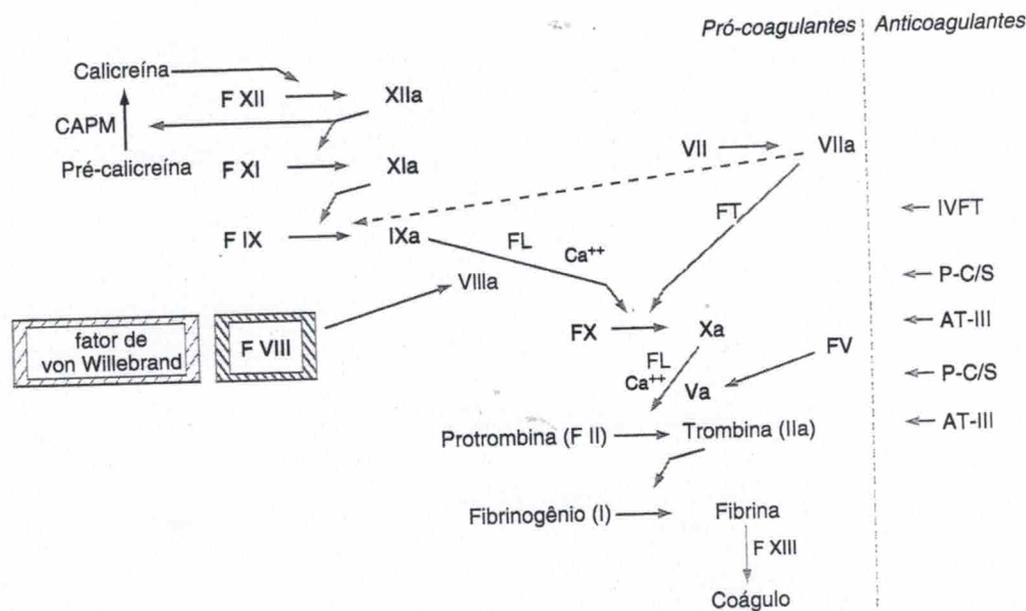


Fig. 481.1 Cascata da coagulação com ativação sequencial e amplificação da formação do coágulo. Muitos dos fatores são ativados pelo fator da coagulação acima deles na cascata. Os fatores ativados são designados pelo acréscimo de um "a". No lado direito, os principais anticoagulantes e os locais que eles regulam (o IVFT regula o FT e VIIa; as proteínas C e S regulam os fatores VIII e V; e a AT-III regula Xa e trombina [IIa]). A linha pontilhada ilustra que *in vivo* o FT e VIIa ativam IX e X, mas *in vitro* medimos apenas a ativação do fator X. O fator VIII inativado, quando ligado à sua proteína transportadora, o fator de von Willebrand, é protegido da inativação pela proteína C. Quando a trombina ou Xa ativa o fator VIII, ele se separa do fator de von Willebrand, onde pode participar com IXa da ativação do fator X na presença de fosfolipídios e cálcio. O fator XIII entrecruza o coágulo de fibrina e, assim, torna-o mais estável. CAPM = cininogênio de alto peso molecular; FL = fosfolipídios; Ca⁺⁺ = cálcio; FT = fator tecidual; IVFT = inibidor da via do fator tecidual; P-C/S = proteína C e proteína S; AT-III = antitrombina III.

ção (Quadro 481.1). Na verdade, depois constatou-se que os fatores III, IV e VI não são proteínas independentes, portanto não se usam mais estes termos. Os mecanismos duais de ativação da coagulação foram chamados de vias intrínseca (ativação de superfície) e extrínseca (mediada por fator tecidual). A via intrínseca consiste na ativação inicial do fator XII, que é acelerada por duas outras proteínas plasmáticas, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular. Uma vez ativado, o fator XII produz XIIa, que ativa o XI a XIa e depois o IX a IXa. O fator IXa forma complexos com o fator VIII, fosfolipídios plaquetários e cálcio, ativando o fator X. O sistema extrínseco é medido pelo tempo de protrombina e é desencadeado por um complexo entre o fator tecidual e fator VII para ativar o fator X. Esta é a via *in vitro*, mas *in vivo* o complexo entre os

fatores tecidual e VII leva à ativação do fator IX. Seja o fator X ativado pela via intrínseca ou extrínseca, Xa é gerado, o qual forma complexo com o fator V, fosfolipídios plaquetários e cálcio, ativando a protrombina a trombina (também chamada de IIa). Quando a trombina é gerada, o fibrinogênio é convertido em um coágulo de fibrina. Este coágulo frouxo de fibrina é então entrecruçado pelo fator XIII (transglutaminase). A Fig. 481.1 é um diagrama hipersimplificado, pois o Xa pode ativar o fator VIII o fator V, e a trombina, o fator V, fator VIII, fator XI e plaquetas. Depois que a trombina ativa o sistema pró-coagulante, a trombina liga-se à trombosmodulina na superfície das células endoteliais, onde ativa o sistema anticoagulante. A trombosmodulina modula a trombina, que passa de pró-coagulante a um anticoagulante que ativa a proteína C. A proteína C ativada inativa os fatores V e VIII, o que por sua vez limita a geração adicional de trombina.

Praticamente todas as proteínas pró-coagulantes são contrabalançadas por uma proteína anticoagulante que regula ou inibe a função pró-coagulante. Existem quatro anticoagulantes clinicamente importantes que ocorrem naturalmente e regulam a extensão do processo da coagulação. Estas incluem a antitrombina III (ATIII), proteína C, proteína S e inibidor da via do fator tecidual (IVFT). A ação primária da antitrombina III é regular o fator Xa e a trombina. Também pode servir para regular a IXa, XIa e XIIa, porém esta atividade é menos importante. A proteína C torna-se, na presença de trombina ligada à trombosmodulina, a proteína C ativada (PCA). Na presença do co-fator proteína S, a proteína C ativada atua como o principal mecanismo de regulação do fator V e fator VIII ativado. O inibidor final é IVFT, que rapidamente desliga a ativação do fator X pelo fator VII e fator tecidual e modifica o local de ativação do fator tecidual e fator VII para o dos fatores IX e XI (ver Fig. 481.1).

Depois que um tampão estável de fibrina-plaquetas é formado, o sistema fibrinolítico limita sua extensão e também lisa o coágulo a fim de restabelecer a integridade vascular. A plasmina é gerada a partir de plasminogênio pelo ativador de plasminogênio semelhante a uroquinase ou do tipo tecidual. A plasmina serve para degradar o coágulo de fibrina (fibrinólise). No processo de dissolução do coágulo de fibrina, produtos de degradação da fibrina são produzidos. Esta via é regulada por inibidores do ativador de plasminogênio (IAP-1) e α_2 -antiplasmina.

QUADRO 481.1 Os Fatores da Coagulação

Fatores da Coagulação	Sinônimo	Distúrbio
I	Fibrinogênio	Deficiência (afibrinogenemia) e disfunção (disfibrinogenemia) congênitas
II	Protrombina	Deficiência ou disfunção congênita
V	Fator lábil, proacelerina	Deficiência ou disfunção congênita (para-hemofilia)
VII	Fator estável ou proconvertina	Deficiência congênita
VIII	Fator anti-hemofílico (FAH)	Deficiência congênita é a hemofilia A (hemofilia clássica)
IX	Fator de Christmas	Deficiência congênita é a hemofilia B
X	Fator de Stuart-Prower	Deficiência congênita
XI	Antecedente plasmático de tromboplastina	Deficiência congênita, às vezes chamada de hemofilia C
XII	Fator de Hageman	A deficiência congênita não está associada a sintomas clínicos
XIII	Fator estabilizador da fibrina	Deficiência congênita

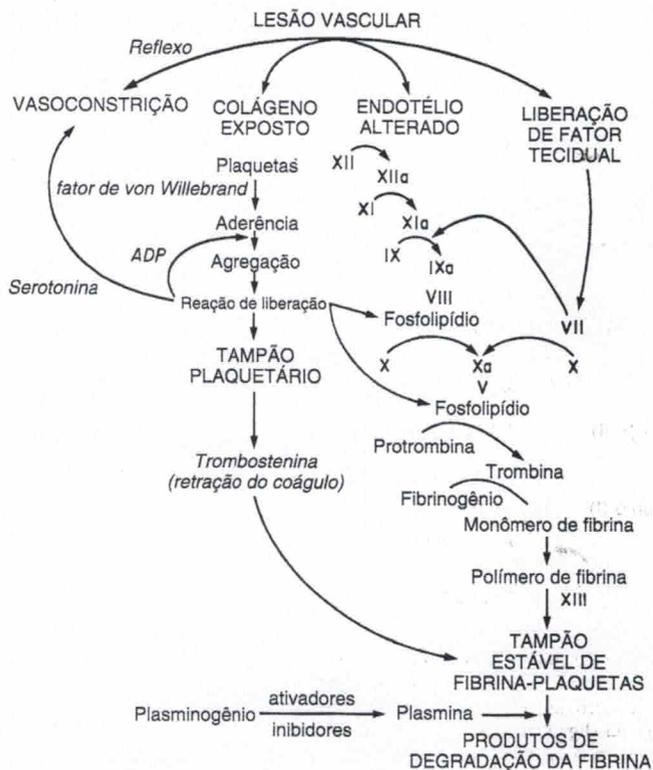


Fig. 481.2 Representação diagramática do mecanismo hemostático. (De Nathan DG, Oski FA: Hematology of Infancy and Childhood, 3.ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987.)

481.2 Avaliação Clínica e Laboratorial

ANAMNESE. Para a maioria dos distúrbios hemostáticos, sejam hemorrágicos ou trombóticos, a história clínica fornece as informações mais úteis. Em um distúrbio hemorrágico, a anamnese deve determinar o local ou locais de sangramento, a intensidade e duração da hemorragia e a idade no início dos sintomas. O sangramento foi espontâneo ou após um traumatismo? Há uma história patológica progressiva ou familiar de problemas semelhantes? Deve-se esclarecer se os sintomas correlacionam-se com o grau de lesão ou traumatismo. As equimoses surgem espontaneamente? Existem caroços com equimoses em locais de traumatismo mínimo? Se houve uma cirurgia prévia ou procedimentos dentários significativos, ocorreu algum sangramento aumentado? Se uma criança ou adolescente foi submetida a cirurgia de superfícies mucosas, como amigdalectomia ou extrações dentárias grandes, a ausência de hemorragia em geral exclui um distúrbio hemorrágico hereditário. Uma cicatrização tardia ou lenta de feridas superficiais pode sugerir um distúrbio hemorrágico hereditário. Em moças pós-púberes, é importante obter uma história menstrual detalhada. Considerando que alguns distúrbios hemorrágicos como a doença de von Willebrand têm uma prevalência razoavelmente alta, as mães e familiares podem ter o mesmo distúrbio hemorrágico leve e desconhecer que a história menstrual da criança é anormal. As mulheres com doença de von Willebrand leve que têm uma história de equimoses moderadas com frequência apresentam uma redução das equimoses durante a gravidez ou após a administração de contraceptivos orais. Medicamentos como a aspirina e outros antiinflamatórios não-hormonais podem inibir a função plaquetária e aumentar os sintomas hemorrágicos em pacientes com baixa contagem de plaquetas ou hemostasia anormal.

Depois que a criança passa o período neonatal, os sintomas trombóticos são relativamente raros até a idade adulta. Se uma criança ou adolescente apresentar-se com trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, deve-se obter uma história familiar minuciosa para avaliar trombose prematura, infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, ou

acidente vascular cerebral em outros familiares. No neonato, deficiências fisiológicas de pró-coagulantes e anticoagulantes tornam o mecanismo hemostático desregulado, e os eventos clínicos podem seguir a direção da hemorragia ou trombose. Até mesmo na ausência de história familiar, a presença de trombose em uma criança ou adolescente é suficiente para suscitar a avaliação do indivíduo para uma predisposição hereditária ou adquirida a trombose.

EXAME FÍSICO. O exame físico deve esclarecer se os sintomas estão associados principalmente às mucosas ou pele (sangramento cutâneo-mucoso) ou aos músculos e articulações (sangramento profundo). O exame deve determinar a presença de petéquias, equimoses, hematomas, hemartroses, ou sangramento por mucosas. Os pacientes com defeitos na interação das plaquetas-parede dos vasos sanguíneos (doença de von Willebrand ou defeitos da função plaquetária) em geral apresentam hemorragia em mucosas (epistaxe, menorragia, hematúria, hemorragia digestiva); petéquias na pele e mucosas; e lesões equimóticas pequenas da pele às vezes acompanhadas de hematomas. Os indivíduos com deficiência de um fator da coagulação, como o fator VIII ou IX, têm sintomas de sangramento profundo dentro de músculos e articulações, com equimoses bem mais extensas e formação de hematomas. Os pacientes com doença de von Willebrand leve ou outros distúrbios hemorrágicos leves podem não ter quaisquer achados anormais no exame físico.

EXAMES LABORATORIAIS. Os pacientes que têm uma história positiva de sangramento ou que estão sangrando ativamente devem ter uma contagem plaquetária, tempo de sangramento, PTT e TAP. Se estes forem normais, devem-se considerar um tempo de trombina e o teste do fvW. Nos indivíduos com testes de triagem normais, deve-se empreender uma pesquisa dos fatores específicos. Em um paciente com história de hemorragia anormal e história familiar positiva, exames de triagem normais não devem impedir uma avaliação laboratorial adicional.

Não existem exames de triagem rotineiros eficazes para os distúrbios trombóticos hereditários. Se a história familiar for positiva ou se a trombose clínica for inexplicada, devem-se realizar ensaios específicos dos anticoagulantes. A trombose é rara em crianças e, quando presentes, a possibilidade de predisposição hereditária deve ser considerada e avaliada no laboratório.

Tempo de Sangramento. O tempo de sangramento avalia a função das plaquetas e sua interação com a parede vascular. Criaram-se dispositivos padronizados descartáveis que controlam a extensão e a profundidade da incisão cutânea. Um manguito de pressão arterial é aplicado à parte superior do braço e insuflado a 40 mm Hg em crianças e adultos. Em recém-nascidos a termo e crianças menores, um dispositivo modificado foi criado e usado com uma pressão mais baixa do manguito de pressão arterial. O tempo de sangramento é um exame laboratorial difícil de padronizar, e há muita variação entre indivíduos e entre laboratórios. Embora contagens plaquetárias inferiores a 100.000/mm³ estejam associadas a prolongamento do tempo de sangramento, um prolongamento desproporcional pode sugerir um defeito plaquetário qualitativo ou a doença de von Willebrand. Após a incisão com o dispositivo do tempo de sangramento, o sangue é enxugado da margem da incisão a intervalos de 30 s até que o sangramento cesse. Embora cada laboratório deva estabelecer sua própria faixa normal, o sangramento costuma cessar dentro de 4-8 minutos.

Contagem de Plaquetas. A contagem plaquetária é essencial na avaliação da criança com uma história positiva de hemorragia porque a trombocitopenia é a causa adquirida mais comum de uma diátese hemorrágica em crianças. Os pacientes com contagem acima de 50.000/mm³ raramente têm sangramento clínico significativo. Embora os adultos com contagens elevadas (trombocitemia, > 1.000.000/mm³) possam ter complicações trombóticas, os pacientes pediátricos raramente são sintomáticos com trombocitemia.

Tempo Parcial de Tromboplastina "Ativada" (PTT). O PTT realizado no laboratório clínico na verdade é um PTT "ativado" (ou APTT); a maioria refere-se ao teste como PTT. Este exame mede o desencadeamento da coagulação ao nível do fator XII através de etapas sequenciais até o desfecho do coágulo final. Não mede o fator VII, fator XIII, ou anticoagulantes. O PTT emprega um ativador de contato (sílica, caulim, ou ácido elálgico) na presença de cálcio e fosfolípido. Em virtude das diferenças nos reagentes e instrumentos laboratoriais, a faixa normal do

PTT varia entre os laboratórios hospitalares. As faixas normais são bem mais variáveis entre os laboratórios do que o TAP.

Tempo de Protrombina (TAP). O TAP mede o sistema de coagulação extrínseco após a ativação da coagulação pelo fator tecidual (tromboplastina) na presença de cálcio. Não é prolongado por deficiências dos fatores VIII, IX, XI, ou XII. Na maioria dos laboratórios, o TAP normal varia entre 10 e 13 s. O TAP foi padronizado através da Razão Normalizada Internacional (INR), de modo que os valores podem ser comparados entre laboratórios ou instrumentos diferentes. Usa-se o INR para determinar graus semelhantes de anticoagulação com medicamentos semelhantes à warfarina e este não pretende ser um teste de triagem para deficiências de fatores da coagulação.

Tempo de Trombina. Mede a etapa final da cascata da coagulação, na qual o fibrinogênio é convertido em fibrina. O tempo de trombina normal varia entre laboratórios, mas geralmente é 11 a 15 s. O prolongamento do tempo de trombina ocorre com níveis de fibrinogênio reduzidos (hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia), com fibrinogênio disfuncionante (disfibrinogenemia), ou por substâncias que interferem na polimerização de fibrina como a heparina ou os produtos de degradação da fibrina. Se a contaminação com heparina for uma causa em potencial de um tempo de trombina longo, costuma-se solicitar um tempo de reptilase.

Tempo de Reptilase. Emprega um veneno de cobra para coagular o fibrinogênio. À diferença do tempo de trombina, não é sensível à hepa-

rina e é prolongado apenas por um fibrinogênio reduzido ou disfuncionante e por produtos de degradação da fibrina. Portanto, se o tempo de trombina estiver prolongado mas o tempo de reptilase for normal, o primeiro resultado decorre da heparina e não indica a presença de produtos de degradação da fibrina ou uma concentração ou função reduzida de fibrinogênio.

Estudos de Mistura. Se houver prolongamento do TAP ou PTT, geralmente realiza-se um estudo de mistura. Acrescenta-se plasma normal ao plasma do paciente, e repete-se o TAP ou PTT. A correção do TAP ou PTT pela mistura 1:1 com plasma normal sugere a deficiência de um fator da coagulação, pois um nível de 50% de proteínas da coagulação individuais é suficiente para produzir um TAP ou PTT normal. Se o tempo de coagulação não for corrigido ou o for apenas parcialmente, um inibidor geralmente está presente. Se o estudo de mistura não corrigir ou tornar o resultado mais prolongado e o paciente tiver sangramento clínico, um inibidor contra o fator VIII, IX, ou XI pode estar presente. Se o paciente não tiver sintomas de sangramento e o PTT e o estudo de mistura estiverem prolongados, um anticoagulante do tipo lúpico muitas vezes está presente. Tais pacientes costumam ter um PTT longo, não sangram e podem ter uma predisposição clínica a coagulação excessiva.

Ensaio de Fatores da Coagulação. Cada um dos fatores da coagulação pode ser medido no laboratório clínico por meio de plasmas deficientes

QUADRO 481.2 Valores de Referência dos Testes da Coagulação em Crianças Sadias*

Testes	28-31 Semanas de gestação	30-36 Semanas de gestação	A termo	1-5 anos	6-10 Anos	11-18 anos	Adulto
Testes de Triagem							
TAP (s)	15,4 (14,6-16,9)	13,0 (10,6-16,2)	13,0 (10,1-15,9)	11 (10,6-11,4)	11,1 (10,1-12,0)	11,2 (10,2-12,0)	12 (11,0-14,0)
APTT (s)	108 (80-168)	53,6 (27,5-79,4)‡§	42,9 (31,3-54,3)‡	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
TS (min)	—	—	—	6 (2,5-10)‡	7 (2,5-13)‡	5 (3-8)‡	4 (1-7)
Pró-coagulantes							
Fibrinogênio	256 (160-550)	243 (150-373)‡§	283 (167-399)	276 (170-405)	279 (157-40)	30 (154-448)	278 (156-40)
II	31 (19-54)	45 (20-77)‡	48 (26-70)‡	94 (71-116)‡	88 (67-107)‡	83 (61-104)‡	108 (70-146)
V	65 (43-80)	88 (41-144)§	72 (34-108)‡	103 (79-127)	90 (63-116)‡	77 (55-99)‡	106 (62-150)
VII	37 (24-76)	67 (21-113)‡	66 (28-104)‡	82 (55-116)‡	86 (52-120)‡	83 (58-115)‡	105 (67-143)
VIII pró-coagulante	79 (37-126)	111 (5-213)	100 (50-178)	90 (59-142)	95 (58-132)	92 (53-131)	99 (50-149)
fvW	141 (83-223)	136 (78-210)	153 (50-287)	82 (60-120)	95 (44-144)	100 (46-153)	92 (50-158)
IX	18 (17-20)	35 (19-65)‡§	53 (15-91)‡‡	73 (47-104)‡	75 (63-89)‡	82 (59-122)‡	109 (55-163)
X	36 (25-64)	41 (11-71)‡	40 (12-68)‡	88 (58-116)‡	75 (55-101)‡	79 (50-117)	106 (70-152)
XI	23 (11-33)	30 (08-52)‡§	38 ± (40-66)‡	30 (08-52)‡	38 (10-66)	74 (50-97)‡	97 (56-150)
XII	25 (05-35)	38 (10-66)‡§	53 (13-93)‡	93 (64-129)	92 (60-140)	81 (34-137)‡	108 (52-164)
PC	26 (15-32)	33 (09-89)‡	37 (18-69)‡	95 (65-130)	99 (66-131)	99 (53-145)	112 (62-162)
CAPM	32 (19-52)	49 (09-89)‡	54 (06-102)‡	98 (64-132)	93 (60-130)	91 (63-119)	92 (50-136)
XIIIall	—	70 (32-108)‡	79 (27-131)‡	108 (72-143)	109 (65-151)	99 (57-140)	105 (55-155)
XIIIbll	—	81 (35-127)‡	76 (30-122)‡	113 (69-156)‡	116 (77-154)‡	102 (60-143)	98 (057-137)
Anticoagulantes							
ATIII	28 (20-38)	38 (14-62)‡§	63 (39-87)‡	111 (82-139)	111 (90-131)	106 (77-132)	100 (74-126)
Proteína C	—	28 (12-44)‡§	35 (17-53)‡	66 (40-92)‡	69 (45-93)‡	83 (55-111)‡	96 (64-128)
Proteína S	—	—	—	—	—	—	—
Total (U/ml)	—	26 (14-38)‡§	36 (12-60)‡	86 (54-118)	78 (41-114)	72 (52-92)	81 (61-113)
Livre (U/ml)	—	—	—	45 (21-69)	42 (22-62)	38 (26-55)	45 (27-061)
Plasminogênio (U/ml)	—	170 (112-248)ll	195 (125-265)ll	98 (78-118)	92 (75-108)	86 (68-103)	99 (77-122)
TPA (ng/ml)	—	8,48 (3,00-16,70)	9,6 (5,0-18,9)	2,15 (1,0-4,5)‡	2,42 (1,0-5,0)‡	2,16 (1,0-4,0)‡	1,02 (0,68-1,36)
a ₂ AP (U/ml)	—	78 (40-116)	85 (55-115)	105 (93-117)	99 (89-110)	98 (78-118)	102 (68-136)
IAP-1	—	5,4 (0,0-12,2)‡	6,4 (2,0-15,1)	5,42 (1,0-10,0)	6,79 (2,0-12,0)‡	6,07 (2,0-10,0)‡	3,60 (0-11,0)

Dados de Andrew M, Paes B, Johnston M: Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. Am J Pediatr Hematol Oncol 12:95, 1990; e Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al.: Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 80:1998, 1992.

*Todos os fatores, exceto o fibrinogênio, são apresentados em unidades/ml (fibrinogênio em mg/ml), onde o plasma normal de pool contém 1 unidade/ml. Todos os dados são expressos como a média seguida pelos limites superior e inferior, abrangendo 95% da população normal.

†Os níveis de 19-27 semanas e 28-31 semanas são de múltiplas fontes e não podem ser analisados estatisticamente.

‡Os valores são significativamente diferentes daqueles de adultos.

§Os valores são significativamente diferentes daqueles de recém-nascidos a termo.

llValores fornecidos como unidades CTA/ml.

Abreviaturas: TAP = tempo de protrombina; APTT = tempo parcial de tromboplastina ativada; VIII = atividade pró-coagulante do fator VIII; fvW = fator de von Willebrand; PC = pré-caliceína; CAPM = cininogênio de alto peso molecular.

tes em fatores individuais. Em geral, a deficiência grave do fator VIII ou IX significa menos de 1% da concentração plasmática normal (< 1 U/dl, ou < 1%), a deficiência moderada entre 1 e 5% do normal e a deficiência leve acima de 5% e abaixo da faixa normal. Para a maioria dos fatores da coagulação, a faixa normal é entre 50 e 150 U/dl (50-150%).

Em pacientes com hemofilia A ou hemofilia B, inibidores do fator VIII ou IX podem surgir após exposição à terapia de reposição. Para medir a quantidade de inibidor presente, o ensaio clínico padronizado desses inibidores da coagulação denomina-se ensaio de Bethesda. Uma unidade Bethesda é definida como a quantidade que inibe 50% do fator da coagulação no plasma normal.

Agregação Plaquetária. Quando se suspeita de um defeito qualitativo da função das plaquetas, geralmente solicita-se um teste da agregação plaquetária. O plasma rico em plaquetas do paciente é ativado com um de uma série de agonistas (ADP, epinefrina, colágeno, trombina ou peptídeo receptor da trombina e ristocetina). Testes repetidos ou testes de outros familiares sintomáticos podem ajudar a determinar a natureza hereditária do defeito.

Testes para Predisposição Trombótica. A predisposição hereditária à trombose está associada a uma redução da função anticoagulante (proteína C, proteína S, AT-III); presença de uma molécula do fator V que é resistente à inativação pela proteína C (fator V de Leiden); pró-coagulantes elevados (uma mutação do gene da protrombina); ou deficiência da fibrinólise (deficiência de plasminogênio). Se justificados pela intensidade clínica e história de trombose, realizam-se testes específicos dos anticoagulantes naturais. Embora disponha-se de testes imunológicos e funcionais, geralmente realiza-se um ensaio funcional da proteína C, proteína S e antitrombina III.

O fator V de Leiden é uma mutação comum do fator V que está associada a um risco significativo de trombose. Uma mutação de ponto na molécula do fator V impede a inativação do fator V ativado pela proteína C. Este defeito também foi denominado resistência à PCA e é facilmente diagnosticado por teste do DNA.

A mutação do gene da protrombina (G20210A) é uma mutação na parte não codificadora do gene da protrombina com uma substituição de G por A na posição 20210. Esta mutação aumenta a quantidade de RNAm da protrombina, está associada a níveis elevados de protrombina e causa uma predisposição trombótica. Esta anormalidade é facilmente identificada usando testes de diagnóstico molecular (DNA).

Homocisteína Elevada. Se os níveis de homocisteína estiverem elevados em consequência de mutações genéticas, os pacientes têm uma predisposição a trombose arterial e venosa, bem como um aumento da arteriosclerose. A homocisteína elevada pode ser reduzida pela administração de ácido fólico em alguns pacientes com anormalidades genéticas.

Testes do Sistema Fibrinolítico. O tempo de lise do coágulo de euglobulina (ELT) é usado para avaliar a redução da fibrinólise. Testes mais específicos estão disponíveis na maioria dos laboratórios para determinar os níveis de plasminogênio, ativador do plasminogênio e inibidores da fibrinólise. Um aumento da fibrinólise pode acarretar sintomas hemorrágicos, e um retardo da fibrinólise está associado a trombose.

HEMOSTASIA NO RECÉM-NASCIDO. O recém-nascido normal tem um nível reduzido da maioria dos pró-coagulantes e anticoagulantes. O Quadro 481.2 cita os níveis de proteínas hemostáticas em neonatos e crianças maiores. Em geral, há uma anormalidade mais acentuada no neonato prematuro. Embora existam grandes diferenças nas faixas normais para recém-nascidos a termo e prematuros, estas faixas variam sobremodo entre os laboratórios. Durante a gestação, há uma maturação progressiva e aumento dos fatores da coagulação sintetizados pelo fígado. O lactente extremamente prematuro terá um PTT e TAP prolongados e uma redução marcante das proteínas anticoagulantes (proteínas C, S e AT-III). Observar que o fibrinogênio, fator V, fator VIII, fvW e as plaquetas são quase normais durante os estágios finais da gestação (ver Cap. 99.4).

Andrew M, Montgomery RR: Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1677-1717.

Andrew M, Booker L: Hemostatic disorders in newborns. In: Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 1368.

Grabowski EF, Corrigan JJ Jr: Hemostasis: General considerations. In: Miller DF, Baehner RL (eds): *Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 7th ed. St. Louis, CV Mosby, 1995, pp 849-865.

Handin RI: Blood platelets and the vessel wall. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1511-1529.

Hathaway WE, Goodnight SH Jr: Disorders of Hemostasis and Thrombosis. A Clinical Guide. New York, McGraw-Hill, 1993.

Lusher JM: Approach to the bleeding patient. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1574-1584.

Montgomery RR, Scott JP: Hemostasis: Diseases of the fluid phase. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1605-1650.

Stuart MF, Graeber JE: Normal hemostasis in the fetus and newborn: vessels and platelets. In: Polin RA, Fox WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, p 1834.

CAPÍTULO 482

Deficiências Hereditárias dos Fatores de Coagulação (Distúrbios da Coagulação)

A hemofilia A (deficiência de fator VIII) e a hemofilia B (deficiência de fator IX) são as deficiências de fatores da coagulação mais comuns e graves. Os sintomas da hemofilia A e B são praticamente idênticos. A hemofilia C se refere ao distúrbio da coagulação associado a níveis reduzidos do fator XI e é discutida separadamente no subcapítulo 482.2. Os fatores de contato (fator XII, cininogênio de alto peso molecular e pré-caliceína), que estão associados a um prolongamento significativo do APTT mas não acarretam hemorragia, são discutidos no subcapítulo 482.3. Os subcapítulos subsequentes discutem brevemente outras deficiências de fatores da coagulação que são menos comuns.

482.1 Deficiência de Fator VIII ou Fator IX (Hemofilia A ou B)

As deficiências do fator VIII e do IX são os distúrbios da coagulação hereditários graves mais comuns. A hemofilia é reconhecida como uma entidade clínica desde os tempos bíblicos, quando os textos do Talmude permitiam a omissão da circuncisão, quando havia uma história repetida de morte por sangramento pós-circuncisão nos irmãos do sexo masculino. O sangue total ou plasma era usado em meados do século XX para o tratamento de hemofilia. A era de tratamento com o "concentrado" começou em 1964 com a descoberta de que o crioprecipitado, uma fração do plasma que continha o fator VIII, poderia ser usado para tratar a hemofilia. Logo depois, os concentrados de fator VIII e fator IX foram comercializados. Em 1985, os genes dos fatores VIII e IX foram clonados. Isto resultou no desenvolvimento dos fatores VIII e IX recombinantes para o tratamento de pacientes com hemofilia e evita o risco de infecção por doenças transmitidas por transfusão de derivados do plasma.

FISIOPATOLOGIA. Os fatores VIII e IX participam de um complexo necessário para a ativação do fator X. Junto com fosfolipídio e cálcio, formam a "tenase", ou complexo ativador do fator X. A Fig. 481.1 ilustra o processo de coagulação tal como ocorre no tubo de ensaio, com o fator X sendo ativado pelo complexo dos fatores VIII e IX ou pelo complexo do fator tecidual e o fator VII. *In vivo*, o fator VII e o fator tecidual também podem ativar o fator IX. Isto pode ser uma razão pela qual as deficiências dos fatores VIII e IX são os distúrbios da coagulação mais graves. No laboratório, entretanto, o tempo de protrombina (TAP) mede a ativação do fator X pelo fator VII e portanto é normal em pacientes com deficiência de fator VIII ou IX.

Após um traumatismo, o evento hemostático inicial é a formação do tampão plaquetário junto com a formação do coágulo de fibrina que previne hemorragia adicional. Na hemofilia A ou B, a formação do coágulo é retardada e não é forte. Assim, os pacientes com hemofilia não sangram mais rapidamente. Ao contrário, há um alentecimento na velocidade de formação do coágulo. Quando o sangramento não tratado ocorre em um espaço fechado como uma articulação, a parada do sangramento pode advir do tamponamento. Nas feridas abertas, nas quais o tamponamento não acontece, o sangramento profuso pode resultar em perda sanguínea significativa. O coágulo formado pode ser friável, e o ressangramento ocorre durante a lise fisiológica dos coágulos ou com um traumatismo mínimo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Os fatores VIII e IX não atravessam a placenta; assim, sintomas de sangramento podem estar presentes desde o nascimento ou ocorrer no feto. As vezes, os neonatos com hemofilia podem sofrer hemorragia intracraniana. Surpreendentemente, somente cerca de 30% dos lactentes do sexo masculino afetados pela hemofilia sangram com a circuncisão. Desse modo, se a história familiar não alertar o médico para suspeitar da sua presença, a hemofilia pode passar despercebida no recém-nascido. É somente quando a criança começa a engatinhar e deambular que a mobilidade leva à formação fácil de equimoses, hematomas intramusculares e hemartroses. O sangramento de lacerações traumáticas menores da boca pode persistir por horas ou dias e pode levar os pais a procurarem avaliação médica. Mesmo nos pacientes com hemofilia grave, somente 90% apresentam evidências de sangramento aumentado até 1 ano de idade. Embora o sangramento possa ocorrer em qualquer área do corpo, a marca da hemofilia é a hemartrose. O sangramento dentro das articulações pode ser induzido por traumatismos menores; entretanto muitas hemartroses são espontâneas. O sangramento articular mais precoce aparece mais comumente no tornozelo, por causa da falta de estabilidade desta articulação à medida que a criança assume uma posição ereta. Na criança maior e no adolescente, a hemartrose dos joelhos e ombros é a mais debilitante. Embora os sangramentos articulares precoces na criança sejam reconhecidos somente após tumefação acentuada e acúmulo de líquido no espaço articular, as crianças maiores são frequentemente capazes de reconhecer o sangramento antes do médico.

Embora a maioria das hemorragias musculares seja visível, o sangramento do iliopsoas requer menção específica. Os pacientes podem perder grandes volumes de sangue para dentro do músculo iliopsoas e aproximar-se de um choque hipovolêmico com apenas uma área vaga de dor referida na região inguinal. O diagnóstico é feito clinicamente pela incapacidade de se estender o quadril, mas necessita de confirmação por ultra-sonografia ou TC, além da terapia de reposição agressiva.

O sangramento ameaçador à vida do paciente hemofílico é causado por sangramento dentro de estruturas vitais (SNC, vias aéreas superiores) ou por exsanguinação (hemorragia externa, digestiva, ou do iliopsoas). O tratamento imediato destas hemorragias potencialmente fatais com concentrados de fatores da coagulação é imperativo. Se um traumatismo craniano for suficientemente preocupante para sugerir avaliação radiológica, a reposição do fator deve preceder a avaliação radiológica. As hemorragias ameaçadoras à vida requerem que a terapia de reposição atinja um nível igual àquele do plasma normal (100 U/dl ou 100%).

Os pacientes com hemofilia leve que possuem atividades do fator VIII acima de 5% geralmente não apresentam hemorragias espontâneas. Estes pacientes podem ter sangramentos prolongados após tratamento dentário, cirurgia ou lesões após traumatismos moderados. Caso eles desenvolvam um local de sangramento em uma articulação—"alvo", o sangramento recorrente pode então se tornar espontâneo em virtude da patologia articular subjacente.

ACHADOS LABORATORIAIS. O teste de triagem laboratorial que é afetado por um nível reduzido do fator VIII ou IX é o APTT. Na hemofilia grave, este APTT é geralmente (2) a (3) vezes o limite superior do APTT normal. Os outros testes de triagem dos mecanismos hemostáticos (contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de protrombina e tempo de trombina) são normais. A menos que o paciente tenha um inibidor do fator VIII, a mistura do plasma normal com o plasma do paciente resulta na correção do PTT. O teste específico para o fator VIII ou IX confirma o diagnóstico de hemofilia. Se a correção não ocorrer com a mistura, um inibidor pode estar presente. Em 14-25% dos pacientes que recebem infusões do fator VIII ou IX, um anticorpo fator-es-

pecífico se desenvolve. Estes anticorpos são dirigidos contra o sítio de coagulação ativa e são chamados de inibidores. Em tais pacientes, deve-se realizar o teste Bethesda quantitativo para o inibidor.

GENÉTICA E CLASSIFICAÇÃO. A hemofilia ocorre em aproximadamente 1:5.000 meninos, com 85% possuindo deficiência de fator VIII, e 10-15%, deficiência de fator IX. A hemofilia não mostra predileção racial aparente, ocorrendo em todos os grupos étnicos. A gravidade da hemofilia é classificada segundo o nível basal do fator VIII ou fator IX do paciente, com 1 unidade de cada fator definida como a quantidade em 1 ml de plasma normal. A hemofilia grave é caracterizada por < 1 U/dl ($< 1\%$) de fator da coagulação específico. Pacientes com hemofilia moderada possuem níveis de 1-5 U/dl e aqueles com hemofilia leve, > 5 U/dl. O nível hemostático do fator VIII é $> 30-40$ U/dl, e do fator IX, $> 25-30$ U/dl.

Os genes dos fatores VIII e IX estão localizados próximos à extremidade do braço longo de cromossomo X, portanto são caracteres ligados ao X. A maioria dos pacientes tem uma redução da quantidade da proteína do fator da coagulação; entretanto 5-10% dos pacientes com hemofilia A e 40-50% dos pacientes com hemofilia B produzem uma proteína disfuncionante. Uma mutação genética específica da hemofilia A justifica maiores discussões. Cerca de 45-50% dos pacientes com hemofilia A grave possuem a mesma mutação, na qual há uma inversão interna dentro do gene do fator VIII que resulta em ausência de produção da proteína. Esta mutação pode ser detectada no sangue de pacientes ou portadores e no líquido amniótico por técnicas moleculares. No entanto, por causa das múltiplas causas genéticas da deficiência de fator VIII ou IX, a maioria dos pacientes é classificada com base no grau de atividade de coagulação do fator VIII ou IX. No recém-nascido, os níveis do fator VIII podem ser artificialmente elevados por causa da resposta da fase aguda produzida pelo processo do parto. Isto pode levar pacientes que são levemente afetados a terem níveis de fatores VIII normais ou perto do normal. Os pacientes com hemofilia grave não terão níveis detectáveis. Ao contrário, os níveis de fator IX são fisiologicamente baixos no recém-nascido. Se a hemofilia grave estiver presente na família, um nível indetectável do fator IX é diagnóstico de hemofilia B grave. Algumas vezes na deficiência leve do fator IX, a presença da hemofilia pode ser confirmada somente após várias semanas de vida.

Algumas mulheres portadoras da hemofilia A ou B terão redução suficiente de seu fator VIII ou IX através da lionização do cromossomo X para produzir distúrbios leves da coagulação nas portadoras. Os níveis dos fatores VIII e IX devem ser determinados em todos os portadores conhecidos para se avaliar a necessidade de tratamento no evento de uma cirurgia ou sangramento clínico.

Como o fator VIII é transportado no plasma pelo fator de von Willebrand (fvW), a proporção de fator VIII para o fvW às vezes é usada no diagnóstico de portadoras de hemofilia. Quando possível, devem-se identificar as mutações genéticas específicas no propósito e usá-las para testar outros familiares sob risco de terem hemofilia ou de serem portadoras.

TRATAMENTO. A prevenção do traumatismo é importante na assistência de uma criança com hemofilia, mas os sangramentos podem ocorrer na ausência de traumatismo. A intervenção psicossocial precoce ajuda a família a atingir um equilíbrio entre a superproteção e a permissividade. Os pacientes com hemofilia devem evitar a aspirina e outras drogas antiinflamatórias não-hormonais que afetam a função plaquetária. Embora substâncias recombinantes possam evitar a exposição às doenças transmitidas por transfusão, o lactente deve ser imunizado contra o vírus da hepatite B no período neonatal, para a eventualidade de serem usados derivados do plasma em sangramentos futuros. Os pacientes devem ser periodicamente avaliados para hepatite e anormalidades da função hepática. O cálculo da dose de fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX) é o seguinte:

$$\text{Dose de FVIII (unidade, U)} = (\text{u/dl } (\%) \text{ de aumento desejado do FVIII no plasma}) \times \text{Peso Corporal (kg)} \times 0,5$$

$$\text{Dose do FIX (unidade, U)} = (\text{u/dl } (\%) \text{ de aumento desejado do FIX no plasma}) \times \text{Peso Corporal (kg)} \times 1,0^*$$

*Com fator IX recombinante, este número deve ser 1,4.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO. Quando um sangramento ocorre, o nível do fator VIII deve ser aumentado até níveis hemostáticos (35-40%) ou até 100% (100 U/dl) nos sangramentos graves ou com risco de vida. O Quadro 482.1 resume o tratamento de alguns tipos comuns de hemorragias em pacientes com hemofilia.

Com a disponibilidade de produtos de reposição recombinantes, a profilaxia é recomendada para muitas crianças menores para se prevenir o sangramento espontâneo e as deformidades articulares precoces.

Na hemofilia leve do fator VIII, o fator VIII produzido endogenamente pelo paciente pode ser liberado pela administração de acetato de desmopressina (DDAVP). Nos pacientes com deficiência moderada ou grave do fator VIII, os níveis de fator VIII armazenados no corpo são inadequados, e o DDAVP não é eficaz. Por outro lado, a exposição de pacientes levemente hemofílicos a doenças transmitidas por transfusões ou o custo das substâncias recombinantes justifica o uso de DDAVP se ele for eficaz. A maioria dos centros institui uma prova terapêutica com DDAVP para determinar o nível do fator VIII atingido após sua infusão. O DDAVP não é eficaz no tratamento da hemofilia B, com deficiência de fator IX.

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS. As complicações a longo prazo da hemofilia A e B incluem a destruição crônica de articulações, o risco de doenças infecciosas transmitidas por transfusão e o desenvolvimento de um inibidor para o fator VIII ou IX. Embora a abordagem terapêutica agressiva ou profilática tenha reduzido os problemas da artropatia crônica, estes problemas não foram eliminados. Além disto, as doenças transmitidas por transfusão são minimizadas ou neutralizadas pelo uso de produtos altamente purificados ou recombinantes, porém muitos

pacientes mais velhos foram expostos a derivados do plasma. Em consequência, as doenças transmitidas por transfusão, incluindo o HIV e a hepatite C ou B, podem ser a causa principal de morbidade e mortalidade a longo prazo. A incidência dos inibidores parece ser semelhante em pacientes que usam produtos recombinantes ou derivados do plasma para a reposição do fator VIII. O fator IX altamente purificado ou o fator IX recombinante parece aumentar a incidência dos inibidores do fator IX.

Historicamente, a artropatia crônica é a principal incapacidade a longo prazo da hemofilia. A história natural da hemofilia não tratada é aquela de hemorragias recorrentes cíclicas em determinadas articulações. Como hemorragias adicionais ocorrem na mesma articulação, diz-se que o paciente desenvolveu uma articulação-"alvo" para sangramentos futuros. Após a hemorragia articular, enzimas proteolíticas são liberadas por leucócitos no espaço articular, e o ferro do heme induz a proliferação de macrófagos — que contribuem para a inflamação da sinóvia. A sinóvia se espessa e desenvolve projeções semelhantes a folhas dentro da articulação que são suscetíveis a serem pinçadas e podem induzir hemorragias adicionais. A superfície cartilaginosa é erodida e mais tarde pode deixar o osso exposto, tornando a articulação suscetível a fúção articular. Quando os primeiros sangramentos ocorrem em uma articulação de uma criança, a articulação não foi previamente danificada. Portanto, a sinóvia é elástica e pode acomodar uma grande quantidade de sangue. Frequentemente, a tumefação é muito maior do que a dor. Por outro lado, os pacientes maiores com artropatia avançada podem ter uma articulação com tantas cicatrizes que há pouco espaço para sangramento. Nestes pacientes, a dor é muito maior do que os achados físicos. Uma vez identificada uma articulação-alvo, o tratamento moder-

QUADRO 482.1 Tratamento da Hemofilia

Tipo de Hemorragia	Hemofilia A	Hemofilia B
Hemartrose*	20 unidades/kg de concentrado do fator VIII†; 15 unidades/kg se tratado precocemente. Se a hemorragia for grave, repetir a dose no dia seguinte e considerar tratamento adicional em dias alternados até a articulação se "normalizar"	30 unidades/kg de concentrado de fator IX; 20 unidades/kg se tratado precocemente
Hematoma muscular ou subcutâneo importante	20 unidades/kg de concentrado do fator VIII; pode precisar de tratamento em dias alternados até estar bem resolvido	30 unidades/kg de concentrado de fator IX; pode necessitar de tratamento a cada 2-3 dias até controle adequado
Boca, dente decíduo ou extração dentária	20 unidades/kg de concentrado do fator VIII; terapia antifibrinolítica; remover o dente decíduo mole	30 unidades/kg de concentrado de fator IX; terapia antifibrinolítica; remover dente decíduo mole
Epistaxe	Comprimir por 15-20 minutos; curativo com gaze vaselinada; terapia antifibrinolítica; 20 unidades/kg de concentrado do fator VIII se as medidas acima falharem	Comprimir por 15-20 minutos; curativo com gaze vaselinada; terapia antifibrinolítica; 30 unidades/kg de concentrado de fator IX se as medidas acima falharem (4 h após a dose antifibrinolítica)
Grande cirurgia, hemorragia ameaçadora à vida (p. ex., SNC, GI, vias aéreas)	50 unidades/kg de concentrado do fator VIII, então iniciar a infusão contínua de 2-3 unidades/kg/h para manter o fator VIII > 100 U/dl por 24 h, então dar 2-3 U/kg/h continuamente por 5-7 dias para manter o nível de > 50 U/dl e 5-7 dias adicionais em um nível de 30 U/dl	80 unidades/kg de concentrado de fator IX, então 20-40 unidades/kg a cada 12-24h para manter o fator IX > 40 U/dl por 5-7 dias e então > 30 U/dl por 5 dias‡
Hemorragia do iliopsoas	50 unidades/kg de concentrado do fator VIII, então 25 unidades/kg a cada 12 h até ficar assintomático, então 20 unidades/kg em dias alternados por um total de 10-14 dias	80 unidades/kg de concentrado de fator IX, então 20-40 unidades/kg a cada 12-24 h para manter o fator IX > 40 U/dl até ficar assintomático, então 30 U em dias alternados por um total de 10-14 dias‡
Hematúria	Repouso no leito; 1 1/2 × taxa hídrica de manutenção; se não for controlada em 1-2 dias, 20 unidades/kg de concentrado do fator VIII; se não for controlada, dar prednisona (a menos que infectado pelo HIV)	Repouso no leito: 1 1/2 × taxa hídrica de manutenção; se não controlada em 1-2 dias, 30 unidades/kg de concentrado de fator IX; se não controlada, dar prednisona (a menos que infectado pelo HIV)

*Para hemartrose do quadril, é aconselhável a avaliação ortopédica para uma possível aspiração.

†Na hemofilia leve ou moderada, deve-se usar a desmopressina, 0,3 µg/kg, em vez do concentrado do fator VIII, caso se saiba que o paciente responde com um nível hemostático de fator VIII; caso se administrem doses repetidas, monitorar os níveis de fator VIII para taquifilaxia.

‡Se forem necessárias doses repetidas do concentrado do fator IX, usar concentrado de fator IX específico altamente purificado.

§Não administrar terapia antifibrinolítica até 4 a 6 horas após uma dose de concentrado de complexo de protrombina.

||Deve-se repetir a avaliação radiológica antes da suspensão do tratamento.

De Montgomery RR, Gill JC, Scott JP: Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 5.ª ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

no geralmente requer a colocação do paciente sob profilaxia para prevenir a progressão da artropatia e reduzir a inflamação.

Muitos pacientes são colocados atualmente em programas de profilaxia por toda a vida para prevenir o sangramento articular espontâneo. Tais programas, ainda que caros, são altamente eficazes na prevenção ou modulação marcante do grau de patologia articular. Já que a terapia genética poderá estar disponível durante o tempo de vida dos pacientes pediátricos, manter as articulações normais através da profilaxia é um caminho lógico. Se uma artropatia moderada se desenvolver, a prevenção de sangramentos futuros exigirá níveis plasmáticos mais altos de fatores da coagulação, e o indivíduo será um candidato menos adequado à terapia gênica.

Embora as infecções de doenças transmitidas por transfusão tenham sido drasticamente reduzidas graças ao uso de derivados de plasma que são tratados com calor, imunopurificados e tratados quimicamente, a maioria dos centros de hemofilia recomenda o uso de produtos recombinantes, porque são livres dos vírus humanos transmissíveis conhecidos. Embora alguns destes derivados tenham sido produzidos ou mesmo reformulados na albumina humana, o risco de infecção viral é teórico. Enquanto a infecção pelo HIV devastou a população hemofílica adulta, a alteração das práticas de produção no início a meados da década de 1980 eliminou o risco atual. Entretanto muitos adultos permanecem com infecção por HIV. A experiência com esta "epidemia" requer que grande vigilância seja exercida para prevenir infecções inesperadas semelhantes no futuro. A hepatite C crônica e mesmo a hepatite B permanecem como problemas para muitos pacientes mais velhos com hemofilia, mas o uso de produtos recombinantes praticamente eliminou este risco em pacientes mais jovens. Os parvovírus e o vírus da hepatite A não têm envelope e, assim, conseguem escapar do tratamento com detergentes solventes e calor. Assim, os derivados do plasma podem continuar a transmitir estes agentes infecciosos. O potencial da doença de Creutzfeldt-Jakob ser transmitida através do sangue permanece controverso, mas não comprovado.

A infusão do fator da coagulação deficiente pode desencadear uma resposta imune nos pacientes com deficiência de fator VIII ou IX. O anticorpo contra o fator VIII e IX é geralmente um anticorpo que bloqueia a atividade de coagulação e, por conseguinte, é definido como um inibidor. Suspeita-se clinicamente dos inibidores, quando os pacientes que responderam bem à terapia de reposição subitamente se tornam menos responsivos ou são identificados durante os testes de acompanhamento de rotina. Os inibidores se desenvolvem em aproximadamente 25% dos pacientes com hemofilia A; a porcentagem é um pouco menor em pacientes com hemofilia B, muitos dos quais produzem uma proteína disfuncionante inativa que os tornam menos suscetíveis a uma resposta imune. Muitos pacientes que desenvolvem um inibidor o perdem com infusões contínuas regulares. Outros apresentam um título mais alto com infusões subseqüentes e podem precisar passar por programas de dessensibilização, nos quais altas doses do fator VIII ou IX são infundidas na tentativa de saturar os anticorpos e permitir que o corpo desenvolva tolerância. Se a dessensibilização falhar, esses pacientes são tratados com concentrados de complexos de protrombina ativada ou com fator VIIa. O uso destes produtos contorna o inibidor em muitos casos, mas aumenta o risco de trombose. Os pacientes com inibidores necessitam de encaminhamento a um hospital que assista muitos pacientes como eles e possua um programa de hemofilia abrangente.

ASSISTÊNCIA ABRANGENTE. Os pacientes com hemofilia atualmente são tratados em grandes centros abrangentes de tratamento da hemofilia. Tais centros são dedicados a identificar os sinais precoces de debilitação crônica e adotam uma abordagem moderna da terapia de reposição e tratamento de complicações como a hepatite C e o HIV. Tais centros requerem médicos, enfermeiras, ortopedistas, fisioterapeutas, profissionais psicossociais e enfermeiras abrangentes.

482.2 Deficiência de Fator XI (Hemofilia C)

A deficiência de fator XI é uma deficiência autossômica associada a sintomas hemorrágicos leves a moderados. É freqüentemente encon-

trada em judeus asquenazins, mas é encontrada em muitos outros grupos étnicos. Em Israel, 1-3:1.000 são homozigotos para esta deficiência. Os judeus sefarditas são raramente afetados. Embora este distúrbio seja chamado de hemofilia C, a tendência a sangramento é menos intensa que na deficiência de fator VIII ou IX. O sangramento associado à deficiência de fator XI não se correlaciona com a quantidade de fator XI. Alguns pacientes com deficiência grave podem ter sintomas mínimos ou nenhum sintoma na época de uma cirurgia grande. A menos que o paciente tenha tido cirurgia previamente sem sangramento, geralmente institui-se o tratamento. Não existe concentrado licenciado de fator XI disponível nos Estados Unidos; assim, o médico deve usar plasma fresco congelado (PFC) ou inscrever o paciente em uma pesquisa clínica de concentrado do fator XI. Cirurgias menores podem ser controladas com compressão local; extrações dentárias podem ser monitoradas de perto e o paciente tratado somente se ocorrerem hemorragias. Uma cirurgia grande deve ser abordada provavelmente com terapia de reposição, a menos que o paciente tenha tido uma cirurgia prévia sem tratamento e sem sangramento. Em um paciente com deficiência homozigótica do fator XI, o PTT é freqüentemente mais longo do que nos pacientes com deficiência grave do fator VIII ou IX. O paradoxo de menos sintomas clínicos com um PTT mais longo é surpreendente, mas isto ocorre, porque o fator VII tem a capacidade de ativar o fator IX *in vivo*. A deficiência de fator XI pode ser confirmada por ensaios específicos do fator XI. As infusões de 1 U/kg plasma geralmente aumentam a concentração de plasma para 2 U/dl. Assim, a infusão de 10-15 ml de plasma/kg resultará em um nível plasmático de 20-30 U/dl (20-30%), um nível geralmente suficiente para controlar a hemorragia moderada. Infusões freqüentes de plasma seriam necessárias para se atingir níveis maiores de fator XI. Como a meia-vida do fator XI é geralmente de 48 h ou mais, a manutenção de níveis adequados do fator XI geralmente não é difícil. Um sangramento articular crônico raramente é um problema e para a maioria dos pacientes, a deficiência de fator XI é um problema somente na época de uma grande cirurgia.

482.3 Deficiências dos Fatores de Contato (Distúrbios Não-hemorrágicos)

As deficiências dos fatores VIII, IX e XI causam prolongamento isolado do PTT. As deficiências dos fatores de contato também prolongam o PTT, mas não são causa de sangramento clínico. Estes fatores incluem o fator XII, a pré-caliceína e o cininogênio de alto peso molecular. Como estes fatores de contato funcionam na etapa de iniciação da via intrínseca da coagulação, o PTT é intensamente prolongado quando eles estão ausentes. Assim, encontra-se a situação paradoxal em que o PTT está extremamente prolongado, mas não há nenhuma evidência de sangramento clínico. É importante que esses indivíduos sejam bem informados sobre o significado da sua deficiência dos fatores da coagulação, já que não necessitam de tratamento mesmo se uma cirurgia grande for realizada. Em raras ocasiões, a deficiência de fator XII está associada à doença de von Willebrand e é chamada de von Willebrand San Diego. Assim, se um paciente com fator XII reduzido que possua sintomas de sangramento é identificado, é aconselhável realizar a triagem para von Willebrand.

482.4 Deficiência de Fator VII

A deficiência de fator VII é um distúrbio raro que geralmente é detectado somente no estado homozigótico. Os indivíduos com esta deficiência podem ter hemorragia intracraniana espontânea e sangramento cutâneo-mucoso freqüente. Eles apresentam um TAP intensamente prolongado, mas um PTT normal. Os testes para o fator VII mostram uma redução acentuada do fator VII. Já que a meia-vida plasmática do fator VII é de 2-4 h, a terapia com PFC é difícil e freqüentemente complicada por sobrecarga hídrica. Os concentrados de fator VII comerciais es-

tão se tornando disponíveis, mas até mesmo estes concentrados podem precisar ser administrados continuamente durante uma hemorragia intracraniana importante para se atingir hemostasia adequada.

482.5 Deficiência de Fator X

Este é um distúrbio autossômico raro que resulta em sangramento cutâneo-mucoso e pós-traumático. Esta deficiência é o resultado de uma deficiência quantitativa ou de uma molécula disfuncionante. Um nível de fator X reduzido está associado a prolongamento do TAP e do PTT. Nos pacientes com deficiência de fator X hereditária, os níveis de fator X podem ser aumentados usando-se PFC ou o concentrado do complexo de protrombina. A meia-vida do fator X é de aproximadamente 30 h e seu volume de distribuição é semelhante ao do fator IX. Assim, 1 U/kg aumentará o nível plasmático do fator X em 1 U/dl.

Embora raramente um problema em pacientes pediátricos, a amiloidose sistêmica pode estar associada à deficiência de fator X devido a adsorção do fator X à substância amilóide. A terapia transfusional é freqüentemente malsucedida devido à depuração rápida.

482.6 Deficiência de Protrombina (Fator II)

Esta deficiência é causada ou por um nível de protrombina intensamente reduzido (hipoprotrombinemia) ou por uma protrombina funcionalmente anormal (disprotrombinemia). Os testes laboratoriais em pacientes homocigóticos mostram um TAP e PTT prolongados. Os ensaios do fator II ou da protrombina demonstram a redução acentuada do nível de protrombina. O tratamento pode ser realizado usando-se concentrados de complexos de protrombina ou PFC. Na deficiência de protrombina, o PFC é útil, porque a meia-vida da protrombina é de 3,5 dias. Uma unidade/kg de protrombina aumentará a concentração plasmática em 1 U/dl.

482.7 Deficiência de Fibrinogênio

A afibrinogenemia é um distúrbio recessivo autossômico raro no qual há ausência de fibrinogênio. Curiosamente, esses pacientes não sangram tão freqüentemente quanto aqueles com hemofilia e raramente têm hemartroses. Os pacientes afetados podem se apresentar no período neonatal com hemorragia gastrointestinal ou hematomas após parto vaginal. Os testes laboratoriais mostram um prolongamento marcante do PTT, TAP e tempo de trombina. Na ausência de uma coagulopatia consumptiva, a ausência de fibrinogênio é diagnóstica. Além da deficiência quantitativa de fibrinogênio, relatou-se uma variedade de fibrinogênios disfuncionantes (disfibrinogenemia). Atualmente, nenhum concentrado de fibrinogênio é comercializado. Já que a meia-vida plasmática do fibrinogênio situa-se entre 2 e 4 dias, o tratamento com PFC ou crioprecipitado é eficaz. O nível hemostático de fibrinogênio é acima de 60 mg/dl. Cada bolsa de crioprecipitado contém 100-150 mg de fibrinogênio. Alguns ensaios clínicos do fibrinogênio são inibidos por altas doses de heparina. Assim, um tempo de trombina intensamente prolongado deve ser confirmado com um tempo de reptilase.

482.8 Deficiência de Fator V

A deficiência de fator V, também conhecido como fator lábil, é um distúrbio da coagulação autossômico recessivo leve a moderado que também é chamado de para-hemofilia. As hemartroses ocorrem raramente; o sangramento cutâneo-mucoso e os hematomas são os sintomas mais comuns. A menorragia grave é um sintoma freqüente em mulheres. A

avaliação laboratorial mostra um PTT e TAP prolongados. Os testes específicos para o fator V mostram uma redução nos níveis do fator V. O único produto terapêutico atualmente disponível que contém o fator V é o PFC. O fator V é perdido rapidamente no PFC. Portanto, é importante usar o PFC que tenha menos de 2 meses. A infusão de 6 ml/kg de PFC a cada 12 h pode tratar pacientes com deficiência grave de fator V. Raramente, encontra-se o paciente com uma história familiar de sangramento negativa que possui anticorpos adquiridos contra o fator V. Com freqüência, esses pacientes não sangram, porque o fator V nas plaquetas previne o sangramento excessivo.

482.9 Deficiência Combinada dos Fatores V e VIII

Demonstrou-se que a deficiência combinada dos fatores V e VIII é secundária a ausência de uma proteína de transporte intracelular, a ERGIC-53, que é responsável pelo transporte dos fatores V e VIII do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. A ERGIC-53 é codificada no cromossomo 18. A deficiência dos fatores VIII e V não está relacionada a genes defeituosos destas proteínas, mas é secundária a uma deficiência de uma proteína transportadora. Isto explica a deficiência paradoxal dos dois fatores, um codificado no cromossomo 1 e o outro no cromossomo X.

482.10 Deficiência de Fator XIII (Fator Estabilizador da Fibrina ou Deficiência da Transglutaminase)

Como o fator XIII é responsável pelo entrecruzamento da fibrina ou pela estabilização do coágulo, os sintomas de hemorragia prolongada são secundários a uma manutenção inadequada da hemostasia. Tipicamente, os pacientes sofrem um traumatismo em um determinado dia e depois apresentam uma equimose ou um hematoma no dia seguinte. Os sintomas clínicos incluem equimoses leves, queda tardia do coto umbilical após 4 semanas, má cicatrização de feridas e, em mulheres, abortos espontâneos recorrentes. Os testes usuais de triagem da hemostasia são normais nos pacientes com deficiência de fator XIII. Os testes de triagem para a deficiência de fator XIII baseiam-se na observação de que há uma solubilidade aumentada do coágulo em virtude da falta de entrecruzamento. O coágulo normal permanece insolúvel na presença de uréia 5 M, enquanto o coágulo formado em um paciente com deficiência de fator XIII é solubilizado. Os testes mais específicos para o fator XIII são imunológicos. Como a meia-vida do fator XIII é de 5-7 dias e o nível hemostático é 2-3 U/dl, a infusão de PFC ou de crioprecipitado corrigirá a deficiência nestes pacientes. O plasma contém 1 U/dl e o crioprecipitado contém 75 U/bolsa. Nos pacientes com sintomas de sangramento significativo, a profilaxia pode ser atingida com a infusão de crioprecipitado a cada 3-4 semanas.

482.11 Deficiência do Inibidor do Ativador de Plasminogênio (IAP) ou de Antiplasmina

A deficiência destas duas proteínas antifibrinolíticas resulta na formação aumentada de plasmina e na lise prematura dos coágulos de fibrina. Os pacientes possuem sangramento cutâneo-mucoso, mas raramente têm hemorragias articulares. Como os testes hemostáticos habituais são normais, a investigação adicional de um paciente com uma história positiva de sangramento deve incluir o tempo de lise do coágulo de euglobulina, que mede a atividade fibrinolítica e é encurtado na presença destas deficiências. Os ensaios específicos para a antiplasmina e o IAP estão disponíveis. O tratamento pode ser realizado com PFC.

- Bauer KA: Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1660-1675.
- Gill JC, Montgomery RR: Principles of therapy for hemostasis factor deficiencies. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1796-1818.
- Hedner U, Glazer S, Pingel K, et al: Successful use of recombinant factor VIIa in patients with severe haemophilia A during synovectomy. Lancet 2:1193, 1988.
- Hilgartner MW, Corrigan JJ Jr: Coagulation disorders. In: Miller DR, Baehner RL (eds): Blood Diseases of Infancy and Childhood, 7th ed. St. Louis, CV Mosby, 1995, pp 924-986.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, et al: Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. Am J Hematol 47:113, 1994.
- Mannucci PM, Canciani MJ, Rota L, Donoran BS: Response of factor VIII/vWF to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. Br J Haematol 47:283, 1981.
- Menitove JE, Gill JC, Montgomery RR: Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Hematology, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1994.
- Montgomery RR, Scott JP: Hemostasis: Diseases of the fluid phase. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp 1605-1650.
- Montgomery RR, Gill JC, Scott JP: Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1631-1659.
- White GC, McMillan CW, Kingdom HS, Shoemaker CB: Use of recombinant antihemophilic factor in treatment of two patients with classic hemophilia. N Engl J Med 320:166, 1989.

CAPÍTULO 483

Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, com alguns relatos sugerindo que esteja presente em 1-2% da população geral. É herdada de modo autossômico, porém a maioria dos centros relata mais mulheres do que homens. Visto que a menorragia é um sintoma importante, ele pode levar mais mulheres a procurar o diagnóstico. A doença de von Willebrand é classificada de acordo com a possibilidade de a proteína estar quantitativamente reduzida, mas não ausente (tipo 1), qualitativamente anormal (tipo 2) ou ausente (tipo 3) (Fig. 483.1).

FISIOPATOLOGIA. O fator de von Willebrand (fvW) é uma glicoproteína multimérica grande que é sintetizada nos megacariócitos e nas células endoteliais e armazenadas nos grânulos α e nos corpúsculos de Weibel-Palade, respectivamente. Durante a hemostasia normal, o fvW adere à matriz subendotelial após uma lesão vascular. Quando o fvW se liga à matriz subendotelial, a conformação do fvW é modificada para que induza as plaquetas a aderirem ao fvW através de seu receptor de glicoproteína IB (GP1B). Estas plaquetas são então ativadas, causando o recrutamento de plaquetas adicionais e expõem a fosfatidilserina, o que é uma etapa reguladora importante para as etapas dependentes dos fatores V e VIII na cascata de coagulação. O fvW também serve como proteína transportadora do fator VIII plasmático. A deficiência de fvW pode causar uma deficiência secundária do fator VIII, mesmo que o gene do fator VIII seja normal. Esta é a causa da deficiência autossômica do fator VIII, atualmente conhecida como uma anormalidade molecular do fvW.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. Os pacientes com a doença de von Willebrand geralmente possuem sintomas de hemorragia cutâneo-mucosa, incluindo equimoses excessivas, epistaxe, menorragia e hemorragia pós-operatória, particularmente após uma cirurgia de mucosa como a amigdalectomia ou a extração do siso. Como a história menstrual da adolescente é geralmente colocada no contexto de outros familiares, o sangramento menstrual excessivo nem sempre é reconhecido como anormal, porque outras mulheres na família podem ser afetadas pelo mesmo distúrbio. Se uma menina após a menarca se apresentar com deficiência de ferro, deve-se obter uma história detalhada sobre equimoses e outros sangramentos e, se indicada, realizar uma avaliação adicional.

Como o fvW é uma proteína da fase aguda, o estresse aumentará seu nível. Assim, pacientes podem não sangrar em procedimentos que causam estresse importante, como a apendicectomia e o nascimento, mas podem sangrar excessivamente na época de cirurgia estética ou de mucosa. O aparecimento de equimoses pode diminuir durante a gravidez, uma vez que os níveis do fvW podem dobrar ou triplicar durante a gravidez. Raramente, pacientes com a doença de von Willebrand podem ter teleangectasias gastrointestinais. Esta combinação resulta em sangramento importante e é responsável por várias hospitalizações dos pacientes com doença grave. Nos pacientes com doença de von Willebrand do tipo 3 ou homozigótica, os sintomas de sangramento são muito mais sérios. Estes pacientes costumam ser diagnosticados precocemente e podem ter epistaxe grave ou menorragia que resulta em perda sanguínea importante e possivelmente choque. Raramente, pacientes com a doença de von Willebrand do tipo 3 grave podem ter hemorragias articulares ou hemorragias espontâneas do sistema nervoso central.

ACHADOS LABORATORIAIS. Diz-se que os pacientes com a doença de von Willebrand têm um tempo de sangramento e um PTT longos. Estes testes não estão universalmente prolongados, exceto em pacientes com doença de von Willebrand do tipo 3. Portanto, exames de triagem normais não excluem o diagnóstico de doença de von Willebrand. Se a história for sugestiva de um distúrbio hemorrágico, deve-se realizar o teste para von Willebrand, incluindo uma análise quantitativa do antígeno fvW, atividade de fvW (atividade do co-fator ristocetina ou fvW R:Co), atividade do fator VIII plasmático, determinação da estrutura do fvW (múltiplos de fvW) e uma contagem de plaquetas. Embora a contagem de plaquetas geralmente seja normal na maioria dos pacientes, aqueles com a doença tipo 2B ou (pseudo-) doença de von Willebrand do tipo plaquetário podem ter trombocitopenia vitalícia. A Fig. 483.1 cita as variantes da doença de von Willebrand e resume seus achados laboratoriais.

GENÉTICA. O cromossomo 12 contém o gene do fvW. Cada uma das variantes do tipo 2 mencionadas na Fig. 483.1 possui áreas moleculares específicas afetadas. O fenótipo pode guiar o diagnóstico genético da mutação específica.

TRATAMENTO. O tratamento da doença de von Willebrand é direcionado para aumentar o nível plasmático de fvW e do fator VIII. Como o gene do fator VIII é normal em pacientes com a doença de von Willebrand, a elevação da concentração plasmática de fvW permitirá a recuperação normal e a sobrevivência do fator VIII endogenamente produzido. A forma mais comum da doença de von Willebrand é o tipo 1. Nesses pacientes, a medicação sintética DDAVP induz a liberação do fvW pelas células endoteliais. Em alguns pacientes com as variantes do tipo 2, a DDAVP pode ser igualmente eficaz, mas em outras circunstâncias a liberação do fvW é disfuncionante. Nos pacientes que não respondem à DDAVP, que possuem uma variante na qual a liberação de fvW à DDAVP é ineficaz, ou que possuem a doença do tipo 3 na qual não há fvW para ser liberado, deve-se usar a terapia de reposição. Até recentemente, nenhum produto fora autorizado para se tratar a doença de von Willebrand; o concentrado de fator VIII purificado intermediário contém fvW além do fator VIII. A produção aperfeiçoada destes concentrados de fator VIII purificado intermediário resultou na melhor preservação da estrutura e função do fator de von Willebrand e uma redução marcante no risco de infecções transmitidas por transfusões. O fvW se distribui somente no espaço intravascular, porque é muito grande. Assim, 1 U/kg aumenta o nível plasmático em 2 U/dl (2%). A meia-vida plasmática do fator VIII e do fvW é de 12 h. Concentrados purificados de fvW ou concentrados de fvW recombinante poderão se tornar disponíveis no futuro próximo. Estes serão úteis no manejo pré-cirúrgico ou na profilaxia. Quando usado no sangramento agudo, entretanto, estes concentrados de fvW podem precisar ser suplementados com a infusão de fator VIII recombinante. O fvW e o fator VIII são essenciais à hemostasia normal. Se somente o fvW for reposto, a correção endógena dos níveis de fator VIII leva de 12-24 h. A extração dentária e às vezes uma epistaxe podem ser controladas com a DDAVP e um agente antifibrinolítico, como o ácido epsilo-aminocapróico (Amicar).

Variantes de von Willebrand

A doença de von Willebrand do tipo 1 é a forma mais comum e responsável por 85% dos casos. Os sintomas de sangramento incluem

Variantes da Doença de von Willebrand

Exames Laboratoriais	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo 3
TC	N ou ↑	↑↑	N ou ↑	↑↑	N	↑↑↑↑
PTT	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑	N	↑	↑↑↑
FVIII	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	↓↓↓	↓↓↓
Ag:fvW	↓	↓	↓	↓	↓	↓↓↓↓
fvW R:Co	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓↓
Multímeros do fvW	N mas ↓	Anormal	Anormal	N mas ↓	N mas ↓	Ausente
						Nenhum visto

Fig. 483.1 Esta figura resume as variantes mais comuns da doença de von Willebrand. Os exames laboratoriais são citados à esquerda e os resultados mais comumente encontrados em cada variante. N é normal, ↑ → ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ é o grau de aumento, e ↓ → ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ é o grau de diminuição. Uma representação gráfica dos múltímeros do fator de von Willebrand é apresentada na base de cada coluna. O normal é mostrado na primeira coluna; o cinza claro ilustra uma redução na intensidade da coloração; a figura ilustra os múltímeros do tamanho que estão presentes.

TS = tempo de sangramento; PTT = tempo parcial de tromboplastina; FVIII = fator VIII; Ag:fvW = antígeno do fator de von Willebrand; fvW R:Co = atividade do fator de von Willebrand medida pelo ensaio do co-fator ristocetina.

epistaxe, equimoses e menorragia. Se o sangramento for excessivo, a administração de DDAVP na dose de 0,3 µg/kg administrada por via intravenosa aumentará o nível de fvW e de fator VIII em três a cinco vezes. A DDAVP intranasal (Stimate) é particularmente útil para o tratamento de pacientes não internados com episódios hemorrágicos.

A doença de von Willebrand do tipo 2A decorre de proteólise anormal do fvW, e somente os múltímeros do fvW menores estando presentes. Isto resulta em uma redução no antígeno do fvW com uma redução muito maior na atividade de fvW. Embora a DDAVP seja segura nestes pacientes, nem sempre é eficaz, porque múltímeros normais não são mantidos no plasma. Os sangramentos importantes devem ser tratados com terapia de reposição de fvW.

A doença de von Willebrand do tipo 2B pode ser causada por uma das várias mutações que resulta em fvW "hiperativo". O fvW anormal se liga espontaneamente às plaquetas, levando a ativação plaquetária e a agregação. Os múltímeros de fvW com pesos moleculares maiores são retirados da circulação e trombocitopenia moderada a grave é comum. O diagnóstico laboratorial baseia-se na demonstração de que o fvW "hiperativo" se liga às plaquetas e as aglutina em baixas concentrações de ristocetina — em uma concentração que não aglutinaria plaquetas normais. Se for administrada a DDAVP nesses pacientes, o fvW 2B "hiperativo" anormal seria liberado e pode ocorrer trombocitopenia. Estes pacientes geralmente respondem à infusão de fvW.

A doença de von Willebrand do tipo 2M é causada por mutações que resultam na perda da função de ligação do fvW às plaquetas. A ligação destas proteínas ao fator VIII é normal, assim os níveis de fator VIII serão iguais aos níveis de fvW, mas as interações do fvW dependentes das plaquetas são reduzidas significativamente. A DDAVP aumentará

os níveis de fvW e fator VIII, mas a liberação do fvW tipo 2M pode não ter atividade suficiente para estancar o sangramento. Assim, pode ser necessário empregar a terapia de reposição de fvW.

A doença de von Willebrand do tipo 2N resulta da perda de ligação do fator VIII ao fvW. Isto também é chamado de hemofilia autossômica. Nesta variante, a interação plaquetária com o fvW é normal, mas o fvW 2N se liga fracamente (ou não totalmente) ao fator VIII, resultando em remoção rápida do fator VIII normal. Assim, o nível de fator VIII reduz-se muito mais do que os níveis de fvW. Comumente, os pacientes que possuem sangramento sintomático são heterozigotos compostos que herdaram um gene da doença de von Willebrand do tipo 1 de um dos pais e um gene da doença de von Willebrand do tipo 2N do outro. Raramente, as mutações 2N são herdadas dos dois genitores e os níveis de fvW são normais. Nos pacientes que são heterozigotos compostos do tipo 1 e tipo 2N, um alelo não faz a proteína e o outro alelo faz uma proteína de função anormal, levando todos os fvW a serem disfuncionantes. Embora a DDAVP libere o fvW 2N, os níveis de fator VIII mantidos às vezes são inadequados para a hemostasia normal. A terapia de reposição do fator de von Willebrand em geral é eficaz.

A (pseudo-) doença de von Willebrand do tipo plaquetário é na verdade uma anormalidade do receptor GPIB nas plaquetas. Isto pode ser considerado a anormalidade oposta ao tipo 2B, na qual o receptor GPIB das plaquetas é hiperfuncionante e se liga ao fvW plasmático espontaneamente. Isto resulta em trombocitopenia e em uma perda de múltímeros de alto peso molecular que são indistinguíveis da doença de von Willebrand do tipo 2B. Testes específicos, entretanto, demonstrarão que esta é uma anormalidade plaquetária em vez de plasmática.

A doença de von Willebrand do tipo 3 é a herança homocigótica ou heterocigótica composta da deficiência do fvW. Os pacientes exibem níveis plasmáticos indetectáveis de fvW e níveis apenas baixos mas mensuráveis de fator VIII. Esses pacientes apresentam hemorragia significativa, mas curiosamente, apenas raramente têm hemorragias articulares. Esta forma grave ocorre em aproximadamente 1:500.000 indivíduos, portanto é muito rara. Hemorragia intracraniana, epistaxe intensa e menorragia em mulheres são as manifestações mais importantes. O tratamento deve ser com concentrados contendo fvW. A DDAVP é ineficaz.

- Ginsburg D, Konkle BA, Gill JC, et al: Molecular basis of human von Willebrand disease: analysis of von Willebrand factor mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3723, 1989.
- Hillery CA, Mancuso DJ, Sadler JE, et al: Type 2M von Willebrand disease: F606I and I662E mutations in the glycoprotein Ib binding domain selectively impair ristocetin, but not botrocetin-mediated binding of von Willebrand factor to platelets. *Blood* 91:1011, 1998.
- Kroner PA, Kluesendorf KL, Montgomery RR: Expressed full-length von Willebrand factor containing missense mutations linked to type IIb von Willebrand's disease shows enhanced binding to platelets. *Blood* 79:2048, 1991.
- Kroner PA, Friedman KD, Fahs SA, et al: Abnormal binding of factor VIII is linked with the substitution of Gln for Arg⁹¹ in von Willebrand factor in a variant form on von Willebrand disease. *J Biol Chem* 266:10146, 1991.
- Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donoran BS: Response of factor VIII/vWf to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 47:283, 1981.
- Montgomery RR, Gill JC, Scott JP: Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1631-1659.
- Montgomery RR, Collier BS: von Willebrand disease. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman E (eds): *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia, Lippincott, 1994, pp 134-168.
- Scott JP, Montgomery RR: Therapy of von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 19:37, 1993.
- White GC, Montgomery RR: Clinical aspects and therapy of von Willebrand disease. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.

CAPÍTULO 484

Predisposição Hereditária à Trombose

As causas hereditárias de trombose são bem reconhecidas em pediatria. Além disso, o recém-nascido está predisposto a hemorragia e trombose em consequência da deficiência fisiológica de várias proteínas reguladoras. Quanto mais prematuro o lactente, maior a deficiência. Nos primeiros dias a semanas de vida, o neonato normal é fisiologicamente predisposto a trombose. Aqueles com deficiências hereditárias de anticoagulantes podem ter sintomas importantes. Após o período neonatal, as crianças pequenas têm resistência à trombose clínica, ainda que tenham deficiência hereditária heterocigótica de uma proteína anticoagulante. Somente na adolescência ou durante períodos de uma doença clínica ou inflamação significativa é que os sintomas trombóticos aparecem e tornam-se mais proeminentes com a idade.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS. A Fig. 481.1 ilustra os anticoagulantes predominantes. As principais causas de predisposição hereditária à trombose são as deficiências da proteína C, proteína S, plasminogênio e AT-III e, mais comumente, mutações dos genes do fator V e da protrombina.

A mutação hereditária do fator V, denominada *fator V de Leiden*, resulta em uma molécula de fator V que, quando ativada, não é inativada subsequentemente pela proteína C ativada. Isto deixa o paciente com um fator V "ativo" desregulado. Outro mecanismo, a *mutação da protrombina (G20210A)*, é observado em pacientes com uma mutação na extremidade 3'-não traduzida do RNAm da protrombina que resulta em níveis elevados de síntese de protrombina. As crianças com essas mu-

tações hereditárias têm uma frequência aumentada de trombose venosa. As adolescentes podem ter abortos recorrentes. Quando se avaliam adultos jovens com trombose, o fator V de Leiden e a mutação da protrombina (G20210A) são as anormalidades associadas mais comuns.

Embora os pacientes com deficiências heterocigóticas possam estar predispostos à trombose, aqueles com *deficiência homocigótica de proteína C* têm púrpura fulminante fatal no período neonatal, se não tratados. Tais lactentes provavelmente passaram despercebidos no passado porque acreditava-se que seus sintomas fossem secundários a sépsis e coagulação intravascular disseminada. Como o recém-nascido é fisiologicamente deficiente em proteína C, é difícil determinar sua ausência, exceto em um laboratório que tenha faixas normais estabelecidas para neonatos e lactentes prematuros. Se um indivíduo tiver níveis indetectáveis de proteína C, isto é mais provavelmente um distúrbio hereditário. A deficiência fisiológica de proteína C no recém-nascido combinada com sépsis verdadeira também pode acarretar níveis quase indetectáveis de proteína C.

ACHADOS LABORATORIAIS. Não há exames de triagem para as deficiências hereditárias de anticoagulantes como a proteína C, proteína S, antitrombina III, ou o fator V de Leiden e a protrombina 20210; portanto, são necessários exames específicos. Uma história familiar minuciosa talvez seja a investigação mais produtiva e com frequência revela doenças tromboembólicas em familiares em uma idade baixa. Caso se suspeite de deficiência hereditária de proteínas anticoagulantes ou reguladoras, devem-se realizar ensaios específicos. As técnicas que quantificam o nível e a função da antitrombina III, proteína C e proteína S livre estão bem definidas. O teste genético do DNA para o fator V de Leiden e a mutação da protrombina (G20210A) são mais sensíveis e específicos que os testes baseados na coagulação.

TRATAMENTO. A deficiência homocigótica de proteína C apresenta-se com púrpura fulminante nas primeiras horas de vida. Como atualmente não existe concentrado de proteína C licenciado, o plasma fresco congelado (PFC) é a única fonte de proteína C imediatamente disponível. Uma melhora dos sintomas geralmente requer 10-15 ml/kg de PFC a cada 8-12 h. Ensaios clínicos estão em andamento sobre o uso de um concentrado de proteína C plasmática, o qual elimina a necessidade de grandes volumes de PFC. Após a redução dos sintomas do neonato, a quantidade de PFC ou de concentrado de proteína C é ajustada e monitorada por medição frequente dos níveis de proteína C. Quando o lactente passou o período neonatal, a warfarina em altas doses (para atingir uma INR de 4-5) pode prevenir a maioria dos problemas trombóticos, mas tromboembolismos agudos intermitentes exigem administração adicional de PFC ou concentrado de proteína C (ver também Cap. 485).

- Andrew M, Montgomery RR: Acquired disorders of hemostasis. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1677-1717.
- Esmon CT: Blood coagulation. In: Nathan DG, Orkin SH (eds): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1531-1556.
- Hilgartner MW, Corrigan JJ Jr: Coagulation disorders. In: Miller DR, Baehner RL (eds): *Blood Diseases of Infancy and Childhood*, 7th ed. St. Louis, CV Mosby, 1995, pp 924-986.
- Hogstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, et al: Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. *J Pediatr* 133:777, 1998.

CAPÍTULO 485

Distúrbios Trombóticos Adquiridos

A oclusão de um vaso sanguíneo por um tampão plaquetário ou coágulo de fibrina pode ocorrer em vasos de qualquer calibre. Observam-se oclusões de capilares e pequenos vasos nas doenças vasculíticas e