

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL DAS  
**Coagulopatias  
Hereditárias**  
**RARAS**



Brasília – DF  
2015



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática

MANUAL DAS  
**Coagulopatias**  
**Hereditárias**  
**RARAS**



Brasília – DF  
2015

2015 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)>.

Tiragem: 1ª edição – 2015 – 3.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados  
SAF Sul, Trecho 2, Edifício Premium, torre 2, sala 202  
CEP: 70070-600 – Brasília/DF  
Tel.: (61) 3315-6149  
Site: [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)  
E-mail: [sangue@saude.gov.br](mailto:sangue@saude.gov.br)

*Coordenação:*

João Paulo Baccara Araújo – CGSH/DAET/SAS/MS  
Helder Teixeira Melo – CGSH/DAET/SAS/MS

*Elaboração de Texto:*

Mônica Hermida Cerqueira – Hemorio  
Alessandra Nunes Loureiro Prezotti – Hemoes  
Marcelo Thá Accioly Veiga – UnB

*Revisão Técnica:*

Suely Meireles Rezende – CGSH/DAET/SAS/MS

*Normalização:*

Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

*Capa, projeto gráfico e diagramação:*

Fabiano Bastos

*Apoio financeiro:*

Universidade Federal de Minas Gerais

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

#### Ficha Catalográfica

---

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.  
Manual das coagulopatias hereditárias raras / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.  
68 p. : il.

ISBN 978-85-334-2303-9

1. Coagulopatias. 2. Hematologia. 3. Sangue. I. Título.

CDU 612.1

---

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0406

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Guide on the management of rare hereditary coagulopathies

Em espanhol: Guia sobre el manejo de los transtornos raros de la coagulación hereditaria

# Sumário

<b>Introdução</b>	<b>5</b>
<b>Distúrbios hereditários do fibrinogênio</b>	<b>11</b>
Introdução	11
Fibrinogênio	12
Manifestações clínicas	12
Diagnóstico laboratorial	14
Tratamento	16
Tratamento de reposição	16
Afibrinogenemia e hipofibrinogenemia	16
Disfibrinogenemia	17
Tratamento do inibidor contra FI	18
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	18
Tratamento profilático	19
<b>Deficiência de Protrombina</b>	<b>21</b>
Introdução	21
Protrombina	21
Manifestações clínicas	22
Diagnóstico laboratorial	22
Tratamento	23
Tratamento de reposição sob demanda	23
Tratamento de reposição nas cirurgias	24
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	24
Tratamento profilático	25
<b>Deficiência de Fator V</b>	<b>27</b>
Introdução	27
Fator V	28
Manifestações clínicas	28
Diagnóstico laboratorial	29
Tratamento	30
Tratamento de reposição	30
Tratamento do inibidor contra o fator V	30
Tratamento de reposição em cirurgia	31
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	31
Tratamento profilático	31
<b>Deficiência de Fator VII</b>	<b>33</b>
Introdução	33
Fator VII	33
Manifestações clínicas	34
Diagnóstico laboratorial	34
Tratamento	35
Tratamento de reposição	35
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	37
Tratamento profilático	37

<b>Deficiência de Fator X</b>	<b>39</b>
Introdução	39
Fator X	39
Manifestações Clínicas	40
Diagnóstico laboratorial	41
Tratamento	41
Tratamento de reposição	41
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	42
Tratamento profilático	43
<b>Deficiência de Fator XI</b>	<b>45</b>
Introdução	45
Fator XI	45
Manifestações clínicas	46
Diagnóstico laboratorial	47
Tratamento	47
Tratamento de reposição	47
Tratamento do inibidor contra FXI	50
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	50
Tratamento profilático	50
<b>Deficiência de Fator XIII</b>	<b>51</b>
Introdução	51
Fator XIII	52
Manifestações clínicas	52
Diagnóstico laboratorial	53
Tratamento	54
Tratamento de reposição	54
Tratamento do inibidor contra FXIII	55
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	55
Tratamento profilático	55
<b>Deficiências Múltiplas Familiares de Fatores de Coagulação</b>	<b>57</b>
Introdução	57
Deficiência combinada de fatores V E VIII	58
Introdução	58
Manifestações clínicas	58
Diagnóstico laboratorial	59
Tratamento	59
Tratamento de reposição	59
Tratamento do inibidor na deficiência dos fatores V e VIII	60
Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto	60
Deficiência congênita combinada de fatores vitamina K-dependentes	61
Introdução	61
Manifestações clínicas	61
Diagnóstico laboratorial	61
Tratamento	61
<b>Bibliografia</b>	<b>63</b>
Bibliografia	63

## Introdução

A doença de von Willebrand e as hemofilias A e B são as coagulopatias hereditárias mais comuns e, juntas, correspondem a 95% dos casos. As 5% restantes são conhecidas como coagulopatias hereditárias raras (CHR). Estas incluem: as alterações do fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, X, XI, XIII, deficiência combinada de fatores dependentes da vitamina K e deficiência combinada dos fatores V e VIII. As deficiências de fator (F) XII (fator Hageman), precalicreína (PK), e cininogênio de alto peso molecular (HK), embora caracterizadas por tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado, não apresentam manifestação hemorrágica. Entretanto, devido à alteração do TTPa, fazem parte do diagnóstico diferencial das coagulopatias hereditárias.

A prevalência das CHR, na forma homozigota, varia entre 1 caso em cada 2 milhões de habitantes, para as deficiências de protrombina e de FXIII, até 1 caso em cada 500.000 habitantes, para a deficiência de FVII (Tabela 1). Exceções a essas prevalências muito baixas são observadas nos países com grande comunidade judaica (onde a deficiência de FXI é prevalente) e países do Oriente Médio, onde são comuns os casamentos consanguíneos.

**Tabela 1** – Coagulopatias hereditárias raras: herança e prevalência

Coagulopatias Hereditárias Raras	Herança	Prevalência
Disfibrinogenemia	Autossômica recessiva ou dominante	1/1.000.000
Afibrinogenemia	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator II	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de Fator V	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator VII	Autossômica recessiva	1/500.000
Deficiência de Fator X	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator XI	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator XIII	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência combinada de FV e FVIII	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de fator da coagulação dependente de vitamina K	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de Fator XII, PK, HK	Autossômica recessiva	Desconhecido

Fonte: MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. 2004.

Em um levantamento de 2012, realizado pela Federação Mundial de Hemofilia, que incluiu 109 países (representando aproximadamente 91% da população

mundial), foram identificados: 172.373 pacientes com hemofilia A e B, 66.144 com doença de von Willebrand e 35.549 com CHR, perfazendo um total de 274.066 pacientes com doenças hemorrágicas hereditárias. Nesse levantamento, o Brasil contribuiu com 920 pacientes com CHR. Destes, 52,7% apresentavam deficiência de FVII, corroborando dados da literatura que revelam ser essa deficiência a mais comum dentre as CHR.

Todas as CHR são transmitidas como herança autossômica recessiva, com exceção da disfibrirogenemia, que também pode ser transmitida como autossômica dominante (Tabela 1). Os pacientes com CHR com manifestações clínicas mais graves são homozigotos ou heterozigotos compostos, enquanto os pacientes heterozigotos são geralmente assintomáticos. Estes possuem aproximadamente metade do nível normal do fator de coagulação, o que, em geral, é suficiente para hemostasia.

Nas coagulopatias, as alterações moleculares podem ser de dois tipos: quantitativa (deficiência tipo I), caracterizada por redução nas provas funcional e imunológica, ou qualitativa (deficiência tipo II), caracterizada pela diminuição da atividade coagulante e nível normal de antígeno.

A maioria das CHR apresenta deficiência tipo I. Nas deficiências graves, a atividade funcional do fator de coagulação está, frequentemente, abaixo do limite de detecção pelas provas de rotina disponíveis. Contudo, em grande parte dos casos, o nível do antígeno, apesar de muito reduzido, pode ser detectado por meio de métodos imunológicos sensíveis. A ausência completa do fator decorre principalmente de alterações genéticas maiores, em geral deleções de parte do gene. As mutações do tipo “null”, resultantes de deleções parciais, inserções, mutações sem sentido e em sítio de processamento, também podem estar associadas com nível plasmático muito baixo ou indetectável de fator e manifestações clínicas graves.

Segundo estudos genéticos, a mutação mais comum nas CHR é a do tipo troca de sentido. Apenas nas alterações do fibrinogênio essa mutação não foi encontrada (Tabela 2). O efeito dessa mutação é pouco previsível. Em alguns casos, associa-se a uma deficiência grave do fator de coagulação e, em outros casos, está associada a uma deficiência parcial. Conseqüentemente, as manifestações



clínicas das CHR têm um espectro variável de gravidade; de leve, como na deficiência de FXI, a grave, como nas deficiências de FX e FXIII (Tabela 3).

**Tabela 2** – Coagulopatias hereditárias raras e tipos de mutações associadas

Deficiência	Tipo de mutação
Fibrinogênio	Sem sentido/Sítio de processamento/ inserção/Deleção
Protrombina	Troca de sentido
Deficiência de Fator V	Troca de sentido/Inserção/Deleção
Deficiência de Fator VII	Troca de sentido
Deficiência de Fator X	Troca de sentido
Deficiência de Fator XI	Troca de sentido/sem sentido
Deficiência de Fator XIII	Troca de sentido

Fonte: MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. 2004.

As CHR apresentam manifestações clínicas variadas, podendo cursar com sintomas hemorrágicos mais ou menos graves. Alguns tipos de hemorragia são particularmente característicos de alguns tipos de CHR e serão abordados nos próximos capítulos.

A Tabela 3 lista os tipos de manifestações clínicas mais comumente encontradas nas CHR.

**Tabela 3** – Manifestações clínicas nas coagulopatias hereditárias raras

Deficiência de Fator	Principais sintomas clínicos
Fibrinogênio (FI)	Sangramento de mucosas e cordão umbilical; sangramento musculoesquelético; sangramento de SNC; perda fetal recorrente; raramente trombose.
Protrombina (FII)	Sangramento de mucosas e cordão umbilical; hemartroses e hematomas.
V	Sangramento de mucosa.
VII	Sangramento de mucosa.
X	Sangramento de cordão umbilical; hemartrose e hematomas; menometrorragia.
XI	Sangramento pós-trauma.
XIII	Sangramento de cordão umbilical, SNC e musculoesquelético; perda fetal recorrente; dificuldade de cicatrização.
V + VIII	Sangramento de mucosa.
Dependente da vitamina K	Sangramento de cordão umbilical e SNC.

Fonte: MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. 2004.; BOLTON-MAGGS, P. H. B. et al., 2004. SNC, sistema nervoso central.

O diagnóstico das CHR baseia-se na história pessoal e familiar do paciente, nas provas de triagem (tempo de sangramento [TS], tempo de protrombina [TP], TTPa e tempo de trombina [TT]), nas provas funcionais (em geral, coagulométricas, que avaliam a atividade coagulante do fator), nas provas imunológicas (aquelas que avaliam a presença do antígeno) e na biologia molecular. As provas de triagem orientam a propedêutica e o diagnóstico (Tabela 4).

**Tabela 4** – Provas de triagem nas coagulopatias hereditárias raras

Deficiência de fator	TS	TTPa	TP	TT
Deficiência de Fator I	A	A	A	A
Deficiência de Fator II	N	A	A	N
Deficiência de Fator V	A	A	A	N
Deficiência de Fator VII	N	N	A	N
Deficiência de Fator X	N	A	A	N
Deficiência de Fator XI	N	A	N	N
Deficiência de Fator XIII	N	N	N	N

Fonte: ROBERTS, H. R.; ESCOBAR, M. A., 2007.

A, anormal; N, normal; TS, tempo de sangramento; TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativada; TP, tempo de protrombina; TT, tempo de trombina

O tratamento das CHR é baseado na reposição do fator deficiente, principalmente após a ocorrência de episódios hemorrágicos. Em algumas deficiências e situações, pode haver indicação de profilaxia, embora esta seja menos utilizada que nas hemofilias. Para que se possa calcular corretamente a dose e o intervalo das infusões, é fundamental o conhecimento da meia-vida e do nível hemostático de segurança dos fatores (Tabela 5).

Além da reposição do fator deficiente, no tratamento dos sangramentos de pacientes com CHR podem também ser usadas as terapias adjuvantes, que auxiliam na hemostasia, tais como: os antifibrinolíticos, selantes de fibrina, os hemostáticos com trombina e a desmopressina.

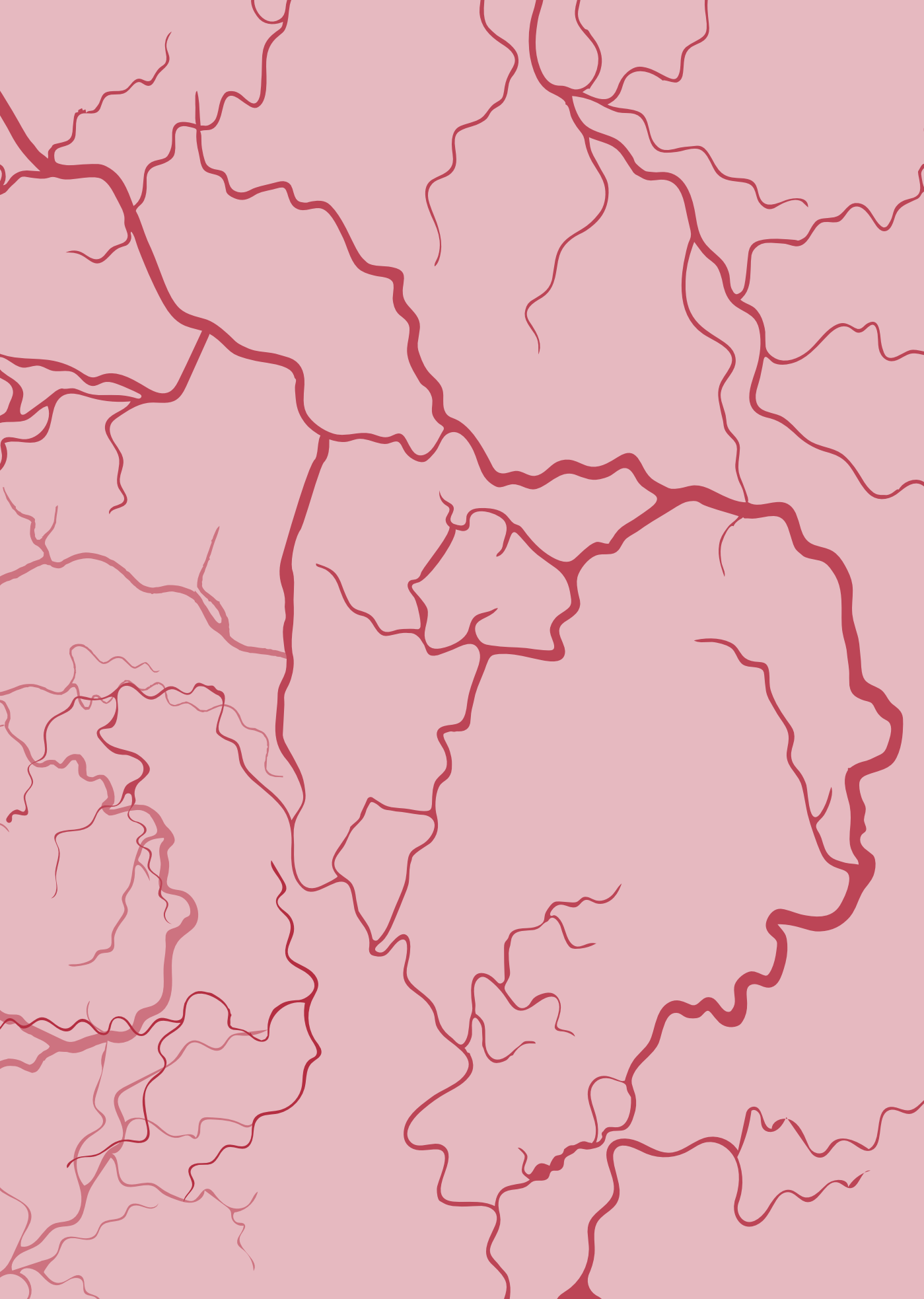
**Tabela 5 – Propriedades dos fatores de coagulação “in vivo”**

Fatores	Meia-vida	Nível hemostático	Recuperação no sangue (% total transfundido)	Produto(s) utilizado(s) no tratamento
Fibrinogênio	2–4 d	50–100 mg/dl	50	Concentrado de fibrinogênio e crio
Protrombina	3–4 d	20–30 UI/dl (20%–30%)	40–80	CCP; PFC
Fator V	36 h	15–20 UI/dl (15%–20%)	80	PFC
Fator VII	4–6 h	15–20 UI/dl (15%–20%)	70–80	FVIIa-r, CCP* e PFC
Fator X	40–60 h	15–20 UI/dl (15%–20%)	50	CCP e PFC
Fator XI	40–70 h	15–20 UI/dl (15%–20%)	90–100	PFC Concentrado de FXI DDAVP
Fator XIII	11–14 d	2%–5%	5–100	Concentrado de FXIII, crio e PFC

Fonte: MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. 2004.

\*Para essa indicação o CCP precisa conter quantidades suficientes de FVII. Crio, crioprecipitado; CCP, concentrado de complexo protrombínico; PFC, plasma fresco congelado; FVIIa-r, fator VII ativado e recombinante; d, dias; h, horas; mg, miligramas; dl, decilitro; UI, unidades internacionais; DDAVP, 1-deamino-8-D-arginina vasopressina.

Nos próximos capítulos será discutida cada coagulopatia hereditária rara e seus aspectos quanto à prevalência, genética, manifestação clínica, diagnóstico e tratamento.



# Distúrbios hereditários do fibrinogênio

## Introdução

Os distúrbios hereditários do fibrinogênio compreendem dois tipos de defeitos do fibrinogênio plasmático: (i) tipo I (defeito quantitativo), que se subdivide em afibrinogenemia e hipofibrinogenemia, que se caracterizam por ausência e redução do antígeno plasmático de fibrinogênio (< 150 mg/dL ou 1,5 g/dL), respectivamente, e (ii) o tipo II (defeito qualitativo), que se subdivide em disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia, que se caracterizam por nível normal e reduzido de antígeno plasmático de fibrinogênio, respectivamente, mas ambos com atividade funcional baixa.

A maioria das disfibrinogenemias possui herança autossômica dominante enquanto as hipofibrinogenemias apresentam herança autossômica recessiva. Ambas as deficiências são raras e têm prevalência aproximada de 1:1.000.000.

O fibrinogênio é formado por três subunidades ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  e  $\gamma$ ) codificadas por 3 genes diferentes FGA, FGB e FGG, respectivamente, que estão localizados no braço longo do cromossomo 4 (q28-30). Embora as mutações que resultam em afibrinogenemia tenham sido detectadas nos 3 genes, a maioria está localizada no FGA. Essas mutações são principalmente do tipo sem sentido, deleções, mutações que alteram o quadro de leitura e mutações em sítios de processamento que interferem com a síntese, processamento intracelular, estabilidade e secreção proteicas. Em relação às disfibrinogenemias, a mutação mais comum é a do tipo troca de sentido, que pode afetar os 3 genes em regiões relacionadas com sua função e podem interferir na liberação de fibriopeptídeos A e B, na polimerização da fibrina, na ligação à trombina, dentre outros. Uma lista das mutações nos genes do fibrinogênio podem ser encontradas no GEHT - *Groupe d'Etudes sur l'Hémostase ET La Trombose* no endereço eletrônico: <[www.geht.org/databaseang/fibrinogen](http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen)>.

A afibrinogenemia está associada com sangramento leve a moderado, enquanto a hipofibrinogenemia é frequentemente assintomática. A disfibrinogenemia,

por outro lado, pode estar associada com hemorragia, trombose ou ambas, embora a maioria dos indivíduos seja assintomática.

O diagnóstico laboratorial dos distúrbios hereditários do fibrinogênio é difícil, inclusive para laboratórios especializados. A determinação do defeito molecular é importante para confirmar o diagnóstico e diferenciar entre os pacientes com risco de trombose e risco de sangramento.

O tratamento de reposição é eficaz em tratar os episódios hemorrágicos. Entretanto, devido à farmacocinética do fibrinogênio, a resposta após a terapia de reposição pode ser variável entre os pacientes, sendo assim importante o ajuste individual do tratamento.

## Fibrinogênio

Fibrinogênio ou fator I (FI) é o fator de coagulação mais abundante no sangue. É uma glicoproteína de 340 kDa que circula no plasma numa concentração de 160–400 mg/dL e com meia-vida de 4 dias. É sintetizado no hepatócito e secretado na circulação como um dímero com duas porções iguais, cada uma delas constituída por três cadeias polipeptídicas,  $A\alpha$ ,  $B\beta$  e  $\gamma$ . O fibrinogênio atua no último estágio da coagulação ao ser convertido em fibrina pela trombina, na agregação plaquetária, na fibrinólise e na cicatrização.

A conversão do fibrinogênio em fibrina ocorre após a remoção dos fibrinopeptídeos A (FPA) e B (FPB) das cadeias  $A\alpha$  e  $B\beta$ . A remoção do FPA expõe um sítio de polimerização, dando início ao processo de polimerização, originando a fibrina instável. Finalmente, essa estrutura instável é convertida na fibrina covalentemente estável mediante atuação do FXIII.

## Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das deficiências do fibrinogênio são variadas, podendo o indivíduo acometido ser assintomático ou apresentar manifestações hemorrágicas leves, moderadas ou graves, assim como trombose.

Existe uma associação muito forte entre o nível de atividade de coagulação do fibrinogênio e a gravidade das manifestações clínicas de sangramento.

A afibrinogenemia apresenta uma tendência de sangramento de gravidade variável, incluindo hemorragias que acarretam risco à vida e sangramentos espontâneos. Longos períodos sem hemorragias também não são infrequentes. As formas mais comuns de manifestações hemorrágicas são sangramentos do coto umbilical após o nascimento, sufusões hemorrágicas na pele, sangramentos mucosos incluindo epistaxes, sangramentos do trato gastrointestinal e do aparelho geniturinário. Os sangramentos de sistema nervoso central podem ocorrer em até 5% dos casos, principalmente nas crianças até 4 a 5 anos de idade. Hemartroses e hematomas musculares também são frequentes, mas ocorrem menos do que nas hemofilias A e B graves. Existe uma susceptibilidade de ruptura esplênica nesses pacientes, ainda pouco compreendida. Cistos ósseos podem ocorrer. Nas mulheres, as menstruações podem ser normais, podem ocorrer menorragia ou menometrorragia, assim como abortamentos no primeiro trimestre de gestação, hemorragia durante o parto e puerpério. Procedimentos cirúrgicos são acompanhados frequentemente de perda sanguínea excessiva, deiscências de suturas e dificuldades na cicatrização. Paradoxalmente, complicações tromboembólicas são observadas nas afibrinogenemias, tanto arterial quanto venosa. Essas complicações podem ocorrer na presença de fatores de risco concomitantes, como trombofilia hereditária ou após terapia de reposição. Entretanto, as trombooses podem também ocorrer sem fatores de risco associados.

Na hipofibrinogenemia, os pacientes são usualmente assintomáticos, com níveis de fibrinogênio em torno de 1,0 g/L (ou 100 mg/dL), quantidade suficiente para a proteção contra sangramentos e para manutenção de uma gestação. O padrão de sangramento é similar ao das afibrinogenemias, mas com uma característica de menor gravidade, sendo mais relacionado com procedimentos invasivos e grandes traumas. Os sintomas que mais comumente podem ocorrer são: menorragias, hematomas musculares e mais raramente sangramentos gastrointestinais.

A hipofibrinogenemia adquirida pode ser encontrada na coagulação intravascular disseminada, doença hepática grave, hemodiluição, tratamento

trombolítico e no uso de outros fármacos (por exemplo, asparaginase) e situações que cursam com consumo de fibrinogênio, como descolamento de placenta.

As manifestações clínicas nas disfibrinogenemias são imprevisíveis. Os pacientes podem ser assintomáticos (53% dos casos) e ser identificados por meio de exames de rotina. Hemorragias podem ocorrer em aproximadamente 25% dos casos, e trombozes, em 20%. Destes, alguns podem também ter sintomatologia tanto de sangramento como de trombose. Os sangramentos podem ser puerperais, após cirurgias ou extrações dentárias. Sangramentos do coto do cordão umbilical, hemartroses, hematomas intramusculares e sangramentos do sistema nervoso central são associados a níveis muito baixos de FI. Os pacientes podem, ainda, ter dificuldades na cicatrização e deiscências de suturas. A ocorrência de abortos espontâneos e natimortos também são descritos. Trombozes arteriais e venosas podem ocorrer. O risco de trombose aumenta com a associação de fatores adquiridos ou hereditários para trombose. É importante conhecer a história pessoal e familiar de trombose ou hemorragia nas disfibrinogenemias, para a orientação terapêutica. Existe correlação das manifestações clínicas com os defeitos moleculares.

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico preciso de algumas desordens de FI pode ser difícil mesmo em laboratórios especializados, principalmente nas disfibrinogenemias, já que a sensibilidade dos testes depende das mutações específicas, dos reagentes e das técnicas utilizadas.

Deve-se sempre afastar uma possível causa adquirida de hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia. Por isso, testes de função hepática devem ser solicitados. A disfibrinogenemia pode ocorrer fisiologicamente em recém-nascidos.

Testes de antígeno do FI que incluam métodos como imunodifusão radial, nefelometria, elementos com anticorpo policlonal antifibrinogênio ou metodologia de ELISA são essenciais para se distinguir disfibrinogenemia de hipofibrinogenemia.



Nas **afibrinogenemias** ocorre um prolongamento acentuado do TP, TTPa e TT, assim como do tempo de reptilase. Os níveis de fibrinogênio, tanto funcional (Clauss) como antigênico, são indetectáveis.

Nas **hipofibrinogenemias** existe prolongamento dos testes de TP, TTPa e TT que são proporcionais à deficiência de FI. O TT é o teste de maior sensibilidade dos três, sendo usualmente prolongado quando a atividade do fibrinogênio for menor que 1,0 g/L. Os testes de FI são reduzidos de forma semelhante, tanto o funcional quanto o antigênico. Os testes devem ser interpretados de forma a afastar causas adquiridas de hipofibrinogenemia.

O TT é o teste de maior sensibilidade dentre os testes de triagem também nas **disfibrinogenemias**, mas em alguns casos o TT pode estar normal ou pouco encurtado nessas doenças. A discrepância entre a atividade funcional do FI e o fibrinogênio medido imunologicamente é característica de disfibrinogenemia. Classicamente, o ensaio funcional do fibrinogênio mostra níveis baixos comparados com os ensaios imunológicos, mas os dois resultados das diferentes técnicas podem ser concordantes e os níveis funcionais podem ser normais, o que torna mais difícil o diagnóstico. É importante excluir, como causa de TT prolongado, o efeito da heparina e a interferência na polimerização da fibrina por substâncias como os produtos de degradação da fibrina, fibrinogênio e paraproteínas.

O tempo da reptilase é normalmente prolongado nas disfibrinogenemias, mas pode também estar normal ou encurtado. Em alguns casos o tempo da reptilase tem maior sensibilidade do que o TT.

Apesar da dificuldade em se estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo, o diagnóstico definitivo pode ser obtido por meio do estudo de biologia molecular.

A hipodisfibrinogenemia é definida como um defeito quantitativo e qualitativo no fibrinogênio, que resulta em níveis de 0,5 g/L a 1,2 g/L de FI. Estudos familiares e moleculares são essenciais na confirmação desse diagnóstico.

Os inibidores de fibrinogênio são muito raros e têm sido observados em afibrinogenemias após terapêutica de reposição com hemocomponentes.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

#### Afibrinogenemia e hipofibrinogenemia

A concentração plasmática do FI necessária para hemostasia é de 50 mg/dl–100 mg/dl e sua meia-vida é de 2 a 4 dias. A história hemorrágica prévia do paciente é importante para avaliar a necessidade de reposição. Os produtos que contêm fibrinogênio incluem: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado e concentrado de fibrinogênio.

No tratamento de reposição do fibrinogênio, deve-se atingir o nível de 50 mg/dl a 100 mg/dL nas situações não cirúrgicas, aproximadamente 100 mg/dl a 200 mg/dL na profilaxia de cirurgias e após mantê-lo acima de 50 mg/dL até a cicatrização completa da ferida. A reposição pode ser feita de 24/24 horas ou em dias alternados de acordo com o nível sérico.

*Concentrado de fibrinogênio:* o concentrado de FI derivado de plasma vírus-inativado é o tratamento de escolha para a reposição nas deficiências do fibrinogênio. O cálculo da dose inicial utiliza a seguinte fórmula:

**DOSE (mg) = incremento desejado em mg/dL (Atividade de Fibrinogênio desejada – Atividade de Fibrinogênio medida) ÷ 1,7 x peso (kg)**

A manutenção consiste em 1/3 da dose inicial diariamente com duração que varia de poucos dias até duas a três semanas no caso de uma cirurgia de grande porte.

A farmacocinética do produto é variável entre os pacientes, sendo fundamental ajustar as doses de acordo com a concentração sérica do FI. Devido ao risco potencial de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada, recomenda-se cautela quando o concentrado de FI é administrado em pacientes com história de doença coronariana ou de infarto do miocárdio, doença hepática, no período pós-operatório e a neonatos e pacientes com fatores de risco para tromboembolismo venoso. Em cada uma dessas situações, o potencial benéfico do tratamento deve ser pesado contra o risco dessas complicações.

*Crioprecipitado*: uma unidade de crioprecipitado (10 mL a 15 mL) contém todo o fibrinogênio presente em uma bolsa de sangue total (200 mg a 250 mg). Uma unidade aumenta o fibrinogênio plasmático em aproximadamente 7 mg/dL a 10 mg/dL. A dose recomendada na deficiência de FI é de uma bolsa (1 unidade) de crioprecipitado para cada 7 kg a 10 kg de peso. O crioprecipitado tem sido evitado devido ao risco de complicações transfusionais.

*PFC*: a dose recomendada para atingir nível hemostático é de 15 mL/kg a 20 mL/kg de peso em dias alternados ou diariamente de acordo com o nível plasmático. No entanto, o PFC é raramente utilizado devido aos riscos de sobrecarga de volume e complicações transfusionais, como, por exemplo, injúria pulmonar aguda (TRALI). Mediante a inexistência de concentrado de fibrinogênio, deve-se preferir o uso de crioprecipitado ao uso de PFC.

Tratamentos adjuvantes podem ser utilizados em casos especiais, tais como as preparações de estrogênio e progesterona nos casos de menometrorragia, agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon amicocaproico), nos procedimentos odontológicos em pacientes sem história pregressa ou familiar de trombose e o selante de fibrina tópica em procedimentos cirúrgicos e odontológicos.

### **Disfibrinogenemia**

Não existe uma padronização de tratamento para as disfibrinogenemias devido à escassez de dados no manejo dos sangramentos.

Para pacientes com história de sangramento e que se submeterão a cirurgias, o nível de fibrinogênio a ser atingido deve ser de 100 mg/dL até que a hemostasia seja alcançada e, após, mantido acima de 50 mg/dL até a cicatrização completa da ferida. A repetição da dose do produto de reposição dependerá da resposta clínica e dos resultados laboratoriais

A administração de doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular e uso de meia elástica de compressão juntamente com a reposição de fibrinogênio podem ser considerados em algumas situações ou em casos de pacientes que apresentem história de sangramento e trombose.

Nos pacientes assintomáticos pode-se observar e aguardar a ocorrência de sangramentos, para, então, proceder à reposição; já naqueles assintomáticos, mas com história familiar e/ou pessoal de sangramentos, as medidas acima descritas de reposição de FI devem ser consideradas.

### **Tratamento do inibidor contra FI**

Inibidores são muito raros na deficiência de FI e têm sido reportados em pacientes com afibrinogenemias após terapêutica de reposição com hemocomponentes. Até o presente não existe relato de desenvolvimento de inibidor com a utilização de concentrados de fibrinogênio.

### **Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto**

O manejo da deficiência de FI na gestação depende dos níveis de FI e história pessoal e familiar de sangramento e trombose.

A afibrinogenemia está associada a abortamento frequente e com hemorragia durante o parto e puerpério. O abortamento tem uma característica de ser espontâneo na maioria das vezes e ocorrer em torno da sexta ou sétima semana de gestação, o que sugere que o FI é importante na manutenção da implantação do feto. Diminuição da fertilidade também pode ocorrer.

Na gravidez, o tratamento de reposição é recomendado o quanto antes possível para prevenir a perda fetal. Deve-se iniciar a profilaxia com FI assim que a gravidez for confirmada, com administração do concentrado de FI 2 a 3 vezes na semana (2 g/semana a 4 g/semana) durante o primeiro trimestre, e 3 a 4 vezes por semana (em torno de 5 g/semana) até o termo, com o objetivo de atingir níveis séricos de fibrinogênio superiores a 50 mg/dL nos dois primeiros trimestres e acima de 100 mg/dL no terceiro trimestre. No parto e pós-parto deve-se administrar 1,0 g de concentrado de FI três vezes por dia a fim de que o fibrinogênio atinja pelo menos 150 mg/dL a 200 mg/dL, níveis que devem ser mantidos por 24 horas no pós-parto. No puerpério deve-se manter o nível de fibrinogênio acima de 50 mg/dL.

As cesarianas requerem a reposição com concentrado de FI, conforme descrito em *“Afibrinogenemia e hipofibrinogenemia”*, na página 16. O risco de hematoma peridural deve ser considerado, sendo, assim, recomendada anestesia geral.

A hipofibrinogenemia também pode cursar com perda fetal. Existe uma associação forte entre os níveis de atividade do fator de coagulação e a gravidade do sangramento clínico em pacientes com essa condição.

Nas disfibrinogenemias podem ocorrer sangramento e trombose no puerpério, assim como abortamento espontâneo, natimorto, sangramento após parto normal e cesariana, além de sangramento após analgesia regional. Esses sangramentos não se relacionam com o TT ou o nível de FI, mas quando os níveis funcionais de FI são indetectáveis esses sintomas ocorrem. Deve-se assumir que os recém-nascidos de mães com disfibrinogenemias podem ter a mesma disfunção, devendo-se evitar procedimentos invasivos nestes. Tromboprofilaxia nas mulheres grávidas com história pessoal ou familiar de trombose deve incluir meia elástica de compressão e a utilização de heparina de baixo peso molecular. Para aquelas pacientes com história de sangramento leve ou assintomáticas, o parto deve ser conduzido com observação, e a reposição de FI somente deve ser realizada nos casos em que ocorram sangramentos, cuja manutenção segue-se até a cicatrização. Já as mulheres com história de sangramento moderado e grave devem receber profilaxia com FI antes dos partos vaginal ou cesariana, conforme descrito em *“Disfibrinogenemia”*, na página 17.

O uso de anestesia regional durante o parto deve ser evitado devido ao risco aumentado de sangramento. Como a anestesia geral pode aumentar o risco de trombose venosa, deve ser realizado um planejamento anterior ao parto juntamente com a equipe de obstetria.

### **Tratamento profilático**

A profilaxia primária não é recomendada nas desordens de fibrinogênio. Entretanto, a profilaxia secundária é indicada na afibrinogenemia após a ocorrência de manifestações hemorrágicas graves e/ou recorrentes, tais como

sangramento do sistema nervoso central, trato gastrointestinal, hemartroses ou outras que envolvam risco de vida.

O fato de a meia-vida do fibrinogênio ser longa facilita a profilaxia secundária, que pode ser realizada por meio de infusões a cada 7 a 14 dias. O produto de eleição para a profilaxia é o concentrado de fibrinogênio, cuja dose deve ser suficiente para manter o fibrinogênio entre 50 mg/dL–100 mg/dL, mensurado pelo método de Clauss. Na ausência do concentrado de fibrinogênio deve-se optar pela infusão de crioprecipitado.

A utilização de profilaxia em hipofibrinogenemia grave e disfibrinogenemias com tendência a sangramentos ainda é incerta, não havendo estudos que justifiquem seu uso.

# Deficiência de Protrombina

## Introdução

A deficiência de protrombina (fator II) é uma coagulopatia rara, descrita em 1947 por Quick. A doença é de caráter autossômico recessivo, ocorrendo em 1/1.000.000 a 1/2.000.000 pessoas. É mais frequente nas regiões onde casamentos consanguíneos são comuns.

O gene da protrombina tem 20,3 kb de extensão e está localizado no cromossomo 11. Existem mais de 40 mutações descritas em associação com a deficiência de protrombina. A deficiência do FII pode ocorrer em associação com outros fatores dependentes da vitamina K, quando há acometimento do gene da gamaglutamil carboxilase ou do complexo vitamina K-epóxireductase.

Uma análise do Registro norte-americano de Coagulopatias Raras (NAR) evidenciou que 62% dos pacientes com deficiência de FII eram latinos, 25% caucasianos e 12% são provenientes de outros grupos raciais.

Existem duas formas de deficiência da protrombina: (i) tipo I ou hipoprotrombinemia, quando decorre da deficiência quantitativa e funcional do fator II e (ii) o tipo II ou disprotrombinemia, que decorre da diminuição da atividade coagulante com manutenção do nível antigênico do fator II. Esse tipo de deficiência ocorre devido a um defeito na ativação da protrombina ou na molécula de trombina gerada.

## Protrombina

A protrombina é uma serino protease sintetizada no fígado na forma inativa (fator II) com peso molecular de 72 kDa. É uma glicoproteína dependente da vitamina k e com concentração plasmática de aproximadamente 100 mcg/ml. O nível hemostático da protrombina é entre 20 UI/dL–30 UI/dL (20%–30%) e sua meia-vida é de aproximadamente 70 horas (3–4 dias).

A protrombina é ativada por meio do complexo protrombinase (FXa e FVa), cálcio e fosfolípidos, que cliva as ligações peptídicas para formar fator IIa (trombina). A trombina age em diversas fases da coagulação, promovendo agregação plaquetária, ativando o fator XIII (responsável pela estabilização do coágulo), ativando o Inibidor da Fibrinólise Ativado pela Trombina (TAFI) e é responsável pela sua própria produção por meio da retroativação dos fatores VIII e V a VIIIa e Va, respectivamente.

## Manifestações clínicas

Os pacientes com deficiência de protrombina que são homocigotos ou heterocigotos compostos podem apresentar sangramento de moderada a grave intensidade. Esses pacientes geralmente apresentam menos de 10% de atividade de protrombina.

A deficiência completa de protrombina é incompatível com a vida, tal como demonstrado em estudos realizados com modelos animais, nos quais ocorreu a interrupção da gestação com a ausência completa da proteína.

Os sangramentos mais comumente descritos são equimoses, sangramentos mucosos, sangramentos relacionados a trauma, hemartroses e sangramentos do sistema nervoso central. A relação genótipo-fenótipo é difícil de ser avaliada devido aos poucos casos relatados na literatura. Os heterocigotos são geralmente assintomáticos, porém sangramentos foram relatados após amigdalectomias e extrações dentárias.

## Diagnóstico laboratorial

Os pacientes com deficiência de protrombina apresentam prolongamento do TP e do TTPa. A dosagem da atividade coagulante do fator II é baixa, sendo mais frequentemente realizada pelo método de um estágio (funcional). Porém, para a deficiência do tipo II (disprotrombinemia) o diagnóstico deve ser confirmado por meio da quantificação da proteína (antígeno) pelo método imunológico (ELISA).



O diagnóstico molecular para detecção das mutações não é recomendado rotineiramente, prestando-se a finalidades de pesquisa.

## Tratamento

### Tratamento de reposição sob demanda

A concentração plasmática da protrombina necessária para manutenção da hemostasia é de 20 UI/dl–30 UI/dl (20%–30%) e sua meia-vida é de 70 horas. Os produtos que contêm protrombina incluem: PFC e o concentrado de complexo protrombínico (CCP).

O CCP é o produto de escolha para o tratamento de pacientes com deficiência de protrombina. A dose inicial recomendada é de 20 UI/kg–30 UI/kg de peso, seguida de 5 UI/kg de peso por dia até o controle do sangramento, cujas unidades se baseiam no número de UI de fator IX. No entanto, diferentes apresentações comerciais de CCP contêm quantidades variáveis de protrombina. Ainda, devido ao fato de também conter outros fatores da coagulação dependentes da vitamina K, o CCP pode ser trombogênico em doses altas. O uso de antifibrinolíticos em associação com CCP pode ser utilizado, quando indicado, mas com cautela, principalmente em pacientes com fatores de risco para trombose. Recomenda-se que a administração do antifibrinolítico seja feita no mínimo 6 horas após a administração do CCP.

O PFC pode ser utilizado na ausência do CCP. A dose recomendada para atingir nível hemostático é de 15 mL/kg–20 mL/kg de peso, que geralmente é suficiente para elevar o nível hemostático a 25%. Em caso de sangramentos maiores devem ser infundidos 5 mL/kg diariamente para manter o nível hemostático até o controle da hemorragia. Além do risco de contaminações virais, o tratamento com PFC pode levar a sobrecarga de volume, sendo este um grande problema principalmente em crianças pequenas, idosos e cardiopatas.

A terapia hormonal com estrógenos e/ou progestágenos pode auxiliar no controle do sangramento menstrual em pacientes com menorragia.

## Tratamento de reposição nas cirurgias

O manejo dos pacientes com deficiência de protrombina deve ser cuidadoso durante procedimentos cirúrgicos. O nível hemostático deve ser mantido entre 10 UI/dL–15 UI/dL (10%–15%) para pequenos procedimentos e 20 UI/dL–40 UI/dL (20%–40%) para procedimentos maiores. Uma dose de manutenção de 5 UI/kg de CCP deve ser infundida diariamente até a resolução do quadro, de acordo com a monitorização do fator.

O PFC pode ser utilizado na dose de 15 mL/kg–20 mL/kg de peso, que geralmente é suficiente para elevar o nível hemostático a 25%, seguido de 5 mL/kg a cada 12 a 24 horas.

Deve-se ter especial atenção com o risco trombótico, em especial nos pacientes idosos, com passado de trombose e com outros fatores de risco para trombose.

## Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto

A menorragia ocorre em aproximadamente 20% das mulheres com deficiência grave da protrombina. O tratamento para o controle da menorragia inclui tratamento medicamentoso, com antifibrinolítico (ácido tranexâmico ou ácido epsilon-aminocaproico), contraceptivos orais, dispositivo intrauterino com liberação de levonorgestrel e reposição do fator.

O uso de contraceptivos orais pode ser um adjuvante importante no controle da menorragia, assim como para a prevenção de cistos hemorrágicos ovarianos decorrentes da ovulação e hemoperitônio, que podem ocorrer nas pacientes com deficiências graves da protrombina.

O ácido tranexâmico é eficaz na dose de 15 mg/kg a cada 8 horas, devendo ser iniciado antes do início da menstruação e mantido durante todo o período menstrual.

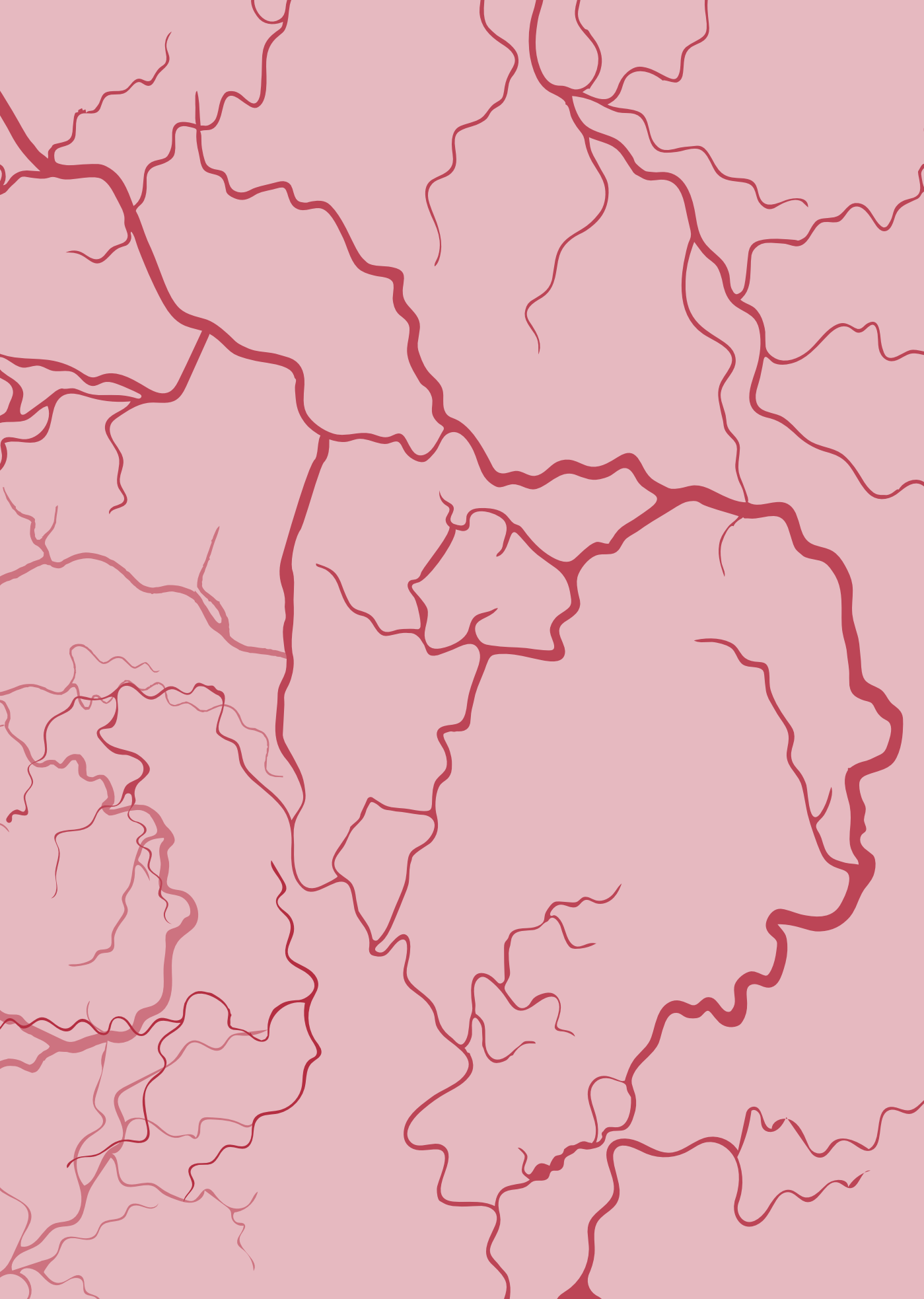
Nas pacientes com deficiência grave de protrombina pode ocorrer aborto, sangramento durante a gestação e hemorragia pós-parto

O nível de protrombina não se altera na gravidez. Durante o parto, devem-se manter os níveis acima de 25 UI/dl (25%). Deve-se estar atento ao risco de trombose, principalmente no puerpério.

### **Tratamento profilático**

Não se recomenda a profilaxia primária na deficiência de protrombina.

A profilaxia secundária deve ter sua indicação com base na história e gravidade do sangramento, assim como na sua frequência. Para pacientes com deficiência grave da protrombina e com sangramento com risco de vida (por exemplo, em sistema nervoso central e sangramento peritoneal), assim como com hemartroses de repetição, a profilaxia deve ser instituída. Nesse caso preconiza-se utilizar CCP na dose de 20 UI/kg–40 UI/kg uma vez por semana, com objetivo de manter níveis séricos de 7 UI/dL–10 UI/dL (7%–10%) de protrombina.



# Deficiência de Fator V

## Introdução

A deficiência de fator V é uma doença hemorrágica rara, de caráter autossômico recessivo, acometendo aproximadamente 1/1.000.000 de pessoas na sua forma homozigota. Manifesta-se de forma variável, desde hemorragias de leve a grave intensidade. A consaguinidade entre os pais é frequente, principalmente em países onde casamentos consaguíneos são comuns, em que alcança prevalência de 10 ou mais vezes maior em comparação com outros países.

Pacientes com deficiência de fator V e manifestações hemorrágicas intensas tendem a apresentar níveis do fator V muito baixos ou indetectáveis no plasma, e geralmente são homozigotos ou heterozigotos compostos. Pacientes heterozigotos apresentam aproximadamente 50% dos níveis normais do fator V e são geralmente assintomáticos.

O gene que codifica o FV (*F5*) possui 74,5 kb e se localiza no cromossomo 1. Até o presente, foram descritas mais de 50 mutações em associação com a deficiência distribuídas em diferentes regiões de *F5*. Mais de 2/3 dessas mutações resultam em expressão quase nula de FV (por exemplo, em casos com mutações sem sentido) e o restante refere-se a mutações que resultam em redução na secreção de fator V (por exemplo, mutações com troca de sentido). Na deficiência do fator V não existe uma associação clara entre genótipo e fenótipo, ou seja, entre os níveis plasmáticos de fator V, as mutações associadas e a expressão clínica da doença. Alguns pacientes apresentam fenótipo mais grave do que outros, mesmo apresentando a mesma mutação.

O diagnóstico da deficiência do FV é realizado por meio dos exames de TP, TTPa e da dosagem da atividade do fator V (funcional). Por meio da dosagem do fator V antigênica e funcional se distingue a deficiência tipo I, em que o antígeno e a função estão reduzidos, e a deficiência do tipo II, na qual a atividade coagulante está reduzida, porém com os níveis antigênicos normais.

A deficiência grave é caracterizada por níveis de fator V abaixo de 10%–15% e representa expressão fenotípica de mutações em estado homozigótico ou

heterozigótico composto, enquanto a deficiência moderada a leve se associa a níveis de fator V acima de 20%–30%, e geralmente está associada a mutações heterozigotas.

A reposição de fator V é feita por meio de PFC, uma vez que ainda não existem concentrados industrializados de fator V e o fator V não está presente no CCP.

## **Fator V**

O fator V foi descrito pela primeira vez em 1947 por Paul Owren em uma mulher com uma síndrome hemorrágica semelhante à hemofilia. O fator V é uma proteína composta de 2196 aminoácidos de síntese hepática, sendo também produzido pelos megacariócitos. Sua inibição é feita por meio da proteólise parcial pela ação da proteína C, juntamente com a proteína S, que atua como cofator, e a trombomodulina. O fator V atua na formação do complexo protrombinase, fundamental na geração de trombina. O fator V tem pouca ou nenhuma atividade pró-coagulante até ser convertido em fator Va pela trombina ou pelo fator Xa. Após a sua ativação, o fator Va se liga ao fator Xa na superfície de uma membrana fosfolípide, formando o complexo protrombinase, que aumenta a velocidade de ativação da protrombina em aproximadamente 300.000 vezes. O fator V tem, ainda, um papel importante como modulador da fase inicial de formação do coágulo e contribui na via da anticoagulação por meio da regulação negativa da atividade do fator VIII.

A meia-vida do fator V é de 36 horas e seu nível hemostático é de 15 UI/dL–20 UI/dL (15%–20%).

## **Manifestações clínicas**

Existem mais de 200 pacientes com deficiência de fator V descritos na literatura, sendo que os estudos com maior número de casos provêm do Irã e do Registro Norte-americano de Coagulopatias Raras. O estudo iraniano foi realizado exclusivamente com pacientes com deficiência grave, e dos 37 pacientes, 6 apresentaram sangramentos antes dos 6 meses de vida, embora apenas 1 paciente tenha apresentado sangramento de coto umbilical.

Os sangramentos mucosos são as manifestações clínicas mais frequentes da deficiência. As epistaxes, menorragias e hemorragias de cavidade oral são observadas em 60% dos pacientes, enquanto os sangramentos musculoesqueléticos e genitourinários são responsáveis individualmente por 19% dos sangramentos. Hemartroses e hematomas ocorrem em 25% dos pacientes e sangramentos com risco de vida, como sangramento em sistema nervoso central e gastrointestinal, são extremamente raros.

O diagnóstico de pacientes com deficiência moderada de fator V é difícil, devido à ausência de sintomas clínicos. Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado devido à história familiar positiva para deficiência de fator V ou por meio da anormalidade em testes de triagem coagulação no pré-operatório.

## Diagnóstico laboratorial

A deficiência de fator V deve ser suspeitada mediante prolongamento do TP e do TTPa e com TT normal. Caracteristicamente, os exames de TP e TTPa corrigem-se após a adição de plasma normal (teste de mistura). A deficiência de fator V deve ser confirmada por meio da quantificação da atividade coagulante do fator V (funcional).

Deve-se lembrar que pode ocorrer coexistência da deficiência de fatores V e VIII, sendo nesse caso necessária a dosagem do fator VIII para que se exclua a deficiência combinada. A deficiência combinada dos fatores V e VIII ocorre em 2% dos pacientes com coagulopatias raras, de acordo com levantamento de 2012, realizado pela Federação Mundial de Hemofilia. A deficiência combinada de FV e FVIII será abordada no capítulo 9.

A classificação da deficiência de fator V é baseada nos resultados dos testes imunológicos e funcionais, podendo ser: (i) tipo I ou quantitativa, que decorre de defeito na síntese ou abolição da secreção da proteína, com redução dos níveis antigênicos e funcionais do fator V; e (ii) tipo II ou qualitativa, que decorre de defeitos na função da proteína, com redução dos níveis do fator V nos testes funcionais e normalidade ou pequena redução nos níveis de fator V nos testes antigênicos.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

A meia-vida do FV é de 36 horas e a concentração plasmática necessária para a hemostasia é de 15 UI/dL–20 UI/dL (15%–20%). O tratamento da manifestação hemorrágica deve ser baseado no tipo de sangramento, no nível de fator V e na meia-vida do fator.

Como não existe concentrado de fator V de origem plasmática nem recombinante disponível no mercado, o tratamento deve ser feito com PFC preferencialmente vírus inativado. É importante ressaltar que o fator V não se encontra presente no crioprecipitado nem no CCP.

Mediante sangramento, o nível do fator V no plasma deve ser elevado para 15 UI/dl (15%), por meio da infusão de PFC na dose de 15 mL/Kg–20 mL/Kg, seguido de reposição de 5 mL/kg a cada 12 horas, ajustando-se a dose com base na dosagem do fator V funcional, TP e TTPa. Nos casos de sangramentos graves não controlados com a reposição de PFC, pode-se fazer transfusão de plaquetas, que contém aproximadamente 20% do fator V circulante. De fato, após a ativação plaquetária e a liberação dos alfa-grânulos, o fator V pode ligar-se imediatamente aos receptores de superfície plaquetária, otimizando a atividade do complexo protrombinase do qual faz parte, para a geração de trombina.

### Tratamento do inibidor contra o fator V

Uma das complicações do tratamento da deficiência do fator V é o desenvolvimento de aloanticorpos contra o fator V presente no PFC infundido. Após a reposição de PFC, a ocorrência de inibidores transitórios de baixo nível pode ocorrer, sendo em geral neutralizada com a administração de quantidades maiores de PFC. Para esses casos, existem relatos de uso de fator VII ativado recombinante (FVIIa-r) com doses entre 80 mcg/kg–100 mcg/kg com variável eficácia hemostática. Para a erradicação do inibidor, a imunoglobulina endovenosa pode ser eficaz.



### Tratamento de reposição em cirurgia

Estudos recomendam a manutenção dos níveis de fator V em 20%–25% para pacientes com sangramentos graves ou que serão submetidos a cirurgias. O paciente deverá receber PFC diariamente, para manter nível de 25 UI/dL (25%) até que a cicatrização esteja estabelecida. Deve-se monitorar o volume administrado para evitar sobrecarga de volume.

Em caso de sangramento grave não controlado com a reposição de PFC ou em caso de surgimento de inibidor, a transfusão de concentrado de plaquetas pode ser considerada.

### Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto

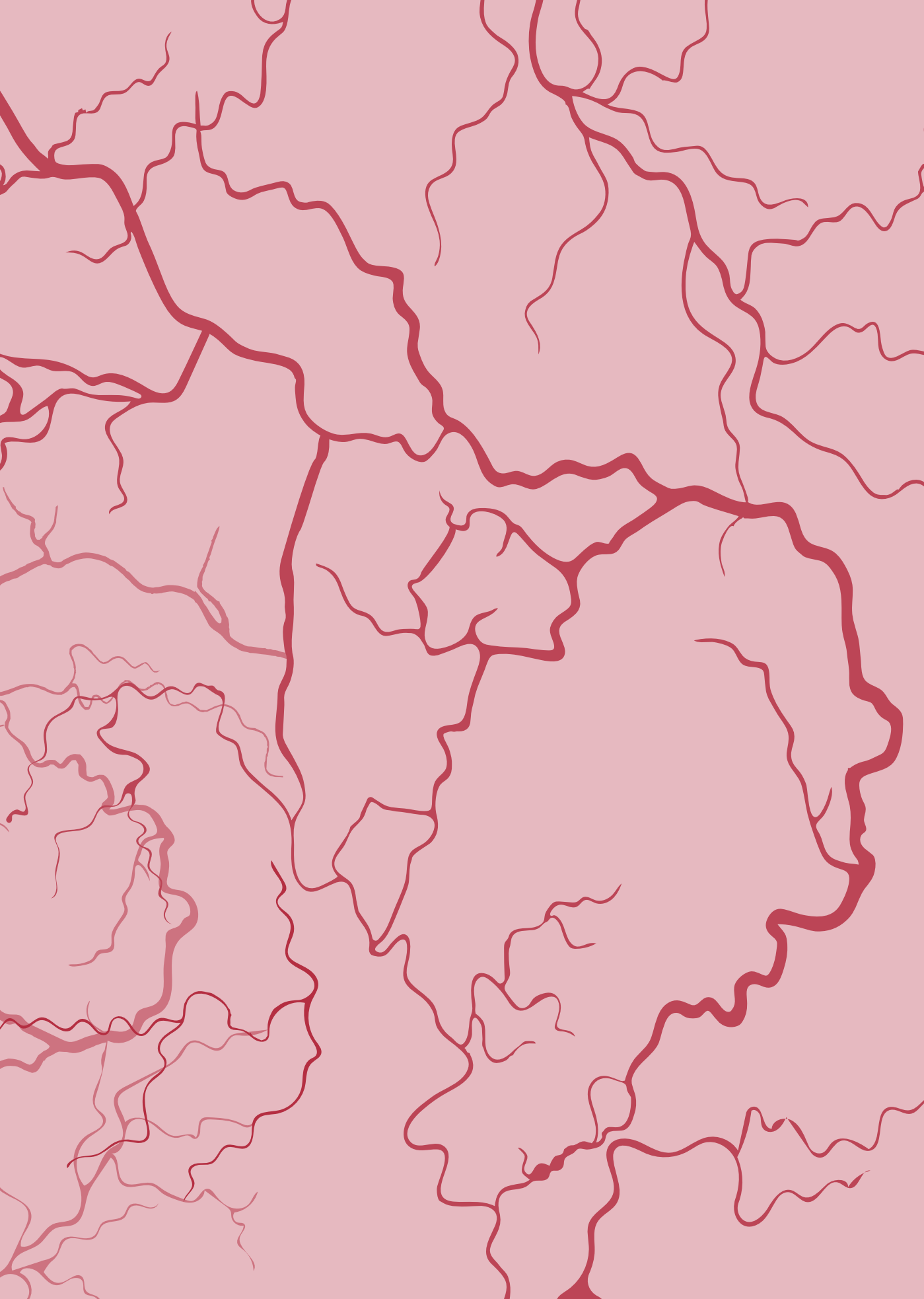
A menorragia é comum nas pacientes com deficiência grave de fator V. Seu tratamento inclui uso de antifibrinolíticos (como o ácido tranexâmico), contraceptivos orais, dispositivo intrauterino com liberação de levonorgestrel, reposição do fator de coagulação ou tratamentos cirúrgicos, como ablação endometrial ou histerectomia.

O ácido tranexâmico é eficaz na dose de 15 mg/kg a cada 8 horas, devendo ser preferencialmente administrado antes do início da menstruação e mantido durante todo o período menstrual.

O nível do fator V não se altera na gravidez, sendo necessária a manutenção de níveis acima de 15 UI/dl–25 UI/dl durante o trabalho de parto, mediante a infusão de PFC. Se a paciente for submetida a parto cesariano, é prudente continuar a reposição do fator V no pós-operatório com PFC, para manter os exames de TP e TTPa dentro dos limites da normalidade até que a cicatrização esteja completada, em mulheres com níveis basais abaixo de 15 UI/dl. Em relação ao manejo durante o parto, existem relatos de casos na literatura que sugerem reposição de PFC na dose de 20 mL/Kg, seguida de reposição de 5 mL/kg a cada 12 horas por 7 dias.

### Tratamento profilático

Na deficiência de fator V, profilaxia não é recomendada de rotina.



# Deficiência de Fator VII

## Introdução

A deficiência de FVII é uma coagulopatia rara, autossômica recessiva, caracterizada por uma grande diversidade genética e uma pobre correlação entre o nível de atividade coagulante do FVII e os sintomas hemorrágicos. Entre as coagulopatias hereditárias raras (CHR), a deficiência de FVII é a mais prevalente (1: 500.000), sem predileção racial ou étnica.

A deficiência de FVII pode ser dividida em dois tipos clássicos: tipo I, que se apresenta com redução proporcional dos níveis funcional e antigênico do FVII (FVII:C e FVII:Ag, respectivamente), e tipo II, com redução do FVII:C e FVII:Ag normal (proteína disfuncional).

O gene que codifica o FVII (F7) está localizado no braço longo do cromossomo 13, na região 13q34. Mais de 100 mutações, principalmente mutações com troca de sentido, já foram identificadas ao longo de F7, afetando todos os domínios da proteína transcrita, principalmente o domínio catalítico. Uma diferença importante tem sido observada entre o genótipo e o fenótipo nas variantes de FVII. Algumas mutações demonstram níveis indetectáveis de FVII, tanto nas provas funcionais como nas provas imunológicas, embora os pacientes apresentem pouca ou nenhuma manifestação hemorrágica. Uma descrição detalhada dessas mutações pode ser encontrada em [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org).

## Fator VII

O FVII é uma glicoproteína vitamina K-dependente, formada por quatro domínios, com peso molecular de aproximadamente 50 kDa. É uma proteína de cadeia única constituída por 406 aminoácidos. O FVII é sintetizado no fígado e circula no plasma sob a forma inativa de zimogênio (99%) e forma ativada (1%), numa concentração de 0,5 µg/ml (10 nmol/L). Possui meia-vida de 4–6 horas.

O FVII possui papel importante na iniciação da coagulação sanguínea. Após a lesão do endotélio vascular, o fator tissular (FT) é exposto na superfície da membrana endotelial. O FVII e uma pequena quantidade de FVIIa circulantes

ligam-se ao FT formando o complexo FT-FVII. Uma vez ligado ao FT, o FVII é ativado em FVIIa, formando um complexo FT-FVIIa, que ativa os fatores X e IX em Xa e IXa, respectivamente, levando à formação de fibrina.

## Manifestações clínicas

A manifestação clínica da deficiência de FVII varia de paciente para paciente, sendo na maioria dos casos leve. Em geral, indivíduos com nível de FVII inferior a 8% possuem maior risco de apresentar episódios hemorrágicos do que aqueles com nível mais alto de fator. Frequentemente, o sangramento na deficiência de FVII inclui equimoses, hematomas e epistaxes. Mulheres podem apresentar menorragia, menometrorragia e sangramento no período pós-parto. Sangramento no pós-operatório não é raro nos pacientes com deficiências graves de FVII. Pacientes com nível de FVII inferior a 1% podem ter hemorragias graves, semelhantes às que ocorrem na hemofilia A ou B graves, com hemartroses, sangramento retroperitoneal, hematomas e hemorragias intracranianas. Raramente, alguns pacientes com nível de atividade do FVII inferior a 1% não apresentam história de sangramento. Lapecorella e Mariani (2008) introduziram uma classificação para a gravidade clínica da deficiência de FVII (Tabela 6).

O aparecimento de anticorpo contra FVII infundido no tratamento de reposição (aloanticorpo) foi relatado em um número pequeno de pacientes com deficiência congênita grave de FVII.

**Tabela 6** – Classificação da deficiência de fator VII de acordo com a gravidade clínica

<b>Grave</b>	Possui pelo menos um dos sintomas: hemorragia GI, SNC ou hemartrose com ou sem outros sangramentos.
<b>Moderado</b>	Possui três ou mais sintomas que não sejam sangramento GI, SNC ou hemartrose.
<b>Leve</b>	Possui um ou dois sintomas hemorrágicos que não sejam sangramentos GI, SNC ou hemartrose.

Fonte: Baseado em LAPECORELLA, M.; MARIANI, G., 2008. GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervoso central

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico deve basear-se na história pessoal de sangramento, na história familiar e nos exames laboratoriais (exames de triagem, testes funcionais e antigênicos e biologia molecular).

Indivíduos com deficiência de FVII apresentam o TP prolongado, com TTPa, TT e tempo de sangramento dentro dos limites da normalidade. Como foi dito anteriormente, existe uma correlação pobre entre o nível plasmático de FVII e os sintomas hemorrágicos.

O diagnóstico é confirmado com a dosagem da atividade coagulante do FVII, baseada no TP. A eficiência desse teste é altamente dependente da sensibilidade da tromboplastina (i.e. ISI do reagente ou índice de sensibilidade internacional). Em geral, a tromboplastina recombinante estruturalmente idêntica ao fator tissular humano é mais sensível para a detecção da deficiência, permitindo uma melhor correlação clínico-laboratorial. A dosagem da atividade coagulante do FVII dosa ambas as formas do FVII, ativada e zimógeno. Testes imunológicos (ELISA e método amidolítico) para a determinação do FVII antígeno também podem ser usados e são úteis para identificar deficiência funcional (tipo 2) de FVII.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

A concentração plasmática do FVII necessária para hemostasia é de 15 UI/dl–20 UI/dl (15%–20%), sendo, assim, raramente necessária reposição de FVII para indivíduos que apresentam atividade de fator superior a 20%. Em especial, indivíduos com nível de FVII inferior a 8% possuem maior chance de apresentar episódios hemorrágicos do que aqueles com nível mais alto de fator. Juntamente com a dosagem de FVII, a história hemorrágica prévia do paciente é fundamental para avaliar a necessidade de reposição. O principal problema no tratamento do paciente com deficiência de FVII é a sua meia-vida curta, de 4–6 horas, o que implica em maior periodicidade de reposição. Os produtos que contêm FVII incluem: PFC, CCP e o concentrado de FVIIa recombinante (FVIIa-r).

*FVIIa-r*: é o tratamento de escolha na deficiência de FVII congênita. A dose recomendada é de 15 µg/kg–30 µg/kg de peso. A frequência das doses varia conforme a gravidade da manifestação hemorrágica. Para os sangramentos leves a moderados, como por exemplo hemartrose, uma dose única de FVIIa-r

pode ser suficiente para cessar a hemorragia. Para os episódios hemorrágicos graves, como por exemplo cirurgia de grande porte, o FVIIa-r deve ser administrado a cada 4 a 6 horas por vários dias (Tabela 2). Havendo indicação, o tratamento de reposição com FVIIa-r pode ser associado a antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico. O desenvolvimento de inibidor pode ocorrer após administração do FVIIa-r, mas é raro.

*Antifibrinolítico:* o ácido tranexâmico pode ser usado na dose de 15 mg/kg de peso, de 8/8 horas nos sangramentos cutaneomucosos ou em pequenos procedimentos invasivos, associado ou não ao concentrado de FVIIa-r. Não se deve associar o antifibrinolítico com CCP devido ao risco de trombose.

### Outras opções terapêuticas – CCP e PFC

*CCP:* mediante indisponibilidade do FVIIa-r, o CCP pode ser utilizado na dose de 10 UI/kg de peso com intervalo de 4 a 6 horas, de acordo com a gravidade do sangramento (Tabela 2). No entanto, diferentes apresentações de CCP têm quantidade variável de FVII e sua concentração nas diferentes preparações deve ser levada em conta previamente à reposição. Ainda, devido ao fato de conter outros fatores da coagulação dependentes da vitamina K, o CCP pode ser trombogênico em altas doses. O CCP não deve ser usado associado ao uso de antifibrinolítico.

*PFC:* mediante indisponibilidade do FVIIa-r, o PFC pode ser utilizado na dose de 10 mL/kg de peso, administrado a cada 4 a 6 horas, dependendo da gravidade. Por causa da meia-vida curta do FVII, o uso do PFC fica limitado devido ao risco de sobrecarga de volume.

**Tabela 7** – Tratamento de reposição na deficiência grave de FVII

Procedimento/Situações clínicas	Reposição de FVII
Hemartrose	FVIIa-r 15 µg/kg–30 µg/kg ou CCP 10 UI/kg
Extração dentária	FVIIa-r 15 µg/kg–30 µg/kg dose única antes do procedimento + antifibrinolítico ou CCP 10 UI/kg dose única antes do procedimento
Menometrorragia	Anticoncepcional + antifibrinolítico
Cirurgia de pequeno porte	FVIIa-r 15 µg/kg–30 µg/kg a cada 6 horas por 1–3 dias
Cirurgia de grande porte	FVIIa-r 15 µg/kg–30 µg/kg a cada 4–6 horas por 7–10 dias

Fonte: Bolton-Maggs PH; Mariani G; et al.; Perry DJ.

FVIIa-r, fator VII ativado recombinante; CCP, concentrado de complexo protrombínico

## Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto

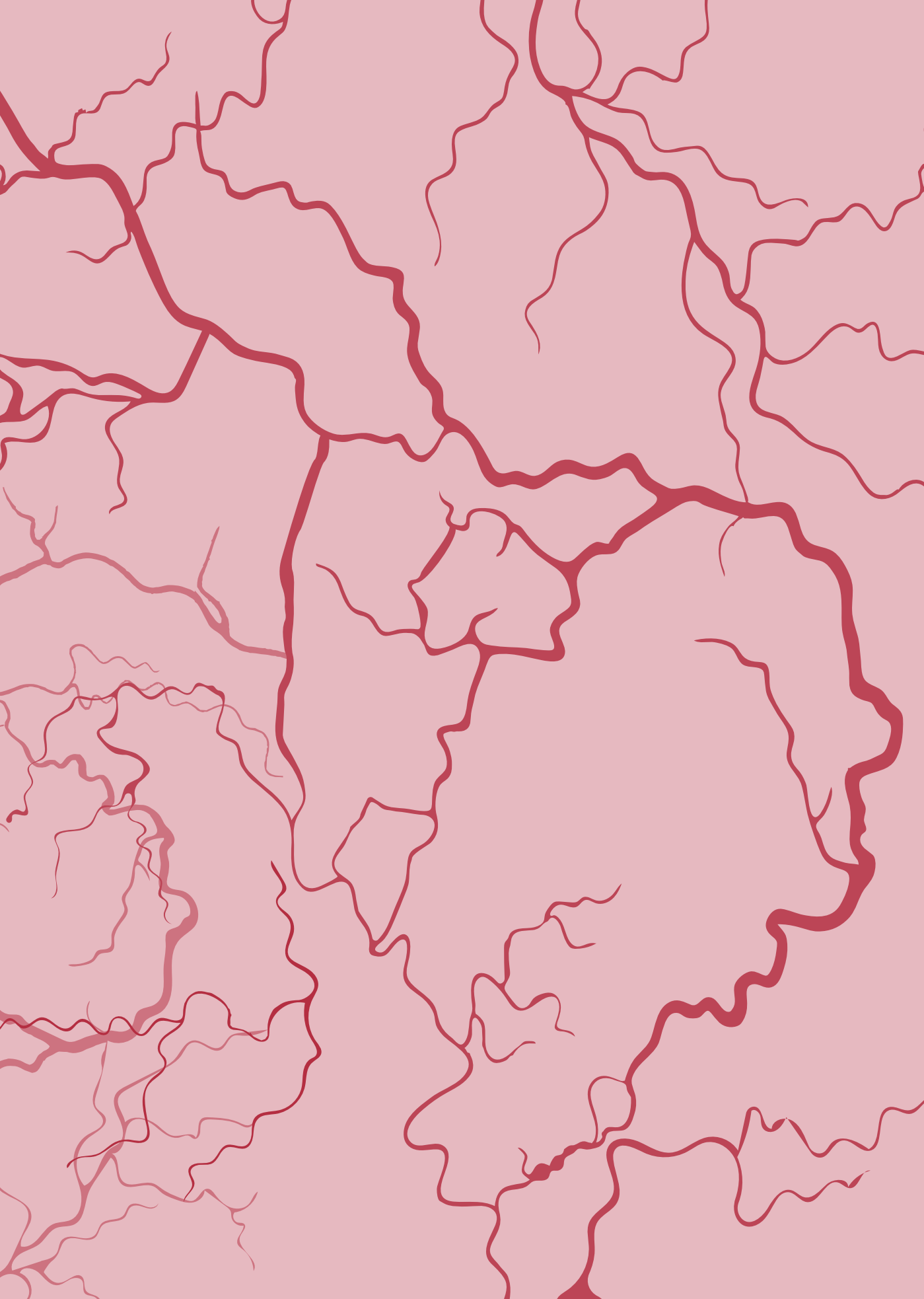
Na gravidez, a atividade plasmática do FVII pode aumentar em até quatro vezes seu nível basal. No entanto, existem poucos dados disponíveis sobre alterações nos níveis do FVII na gestação de pacientes com deficiência de FVII. Nenhum aumento significativo tem sido observado na maioria dos casos de pacientes com deficiência grave (homozigotas), e essas mulheres possuem risco de hemorragia durante o parto se não receberem tratamento de reposição adequado.

O tratamento de escolha é o FVIIa-r. Normalmente, a meia-vida do FVIIa-r é mais curta do que a do FVII plasmático, principalmente na gravidez, quando há aumento do seu *clearance*. Assim, durante o parto, podem ser necessárias infusões com intervalos mais curtos ou infusão contínua de FVII, para manter o nível hemostático. A dose recomendada de FVIIa-r é 15 µg/kg–30 µg/kg de peso de 4/4 horas. Pode ser considerada a associação com o ácido tranexâmico para se evitar o sangramento pós-parto.

Nas mulheres com deficiência de FVII leve a moderada (heterozigotas) há controvérsia sobre a elevação do nível plasmático do FVII durante a gravidez. Entretanto, tendo-se em vista que a maioria das mulheres não sangra durante o parto, não é necessário realizar profilaxia. Dessa forma, a decisão de administrar o tratamento de reposição durante o parto deve ser individualizada, devendo levar em conta a tendência hemorrágica da paciente, o nível de FVII no último trimestre da gestação e a via do parto.

## Tratamento profilático

A profilaxia secundária pode estar indicada nos pacientes com deficiência grave de FVII que apresentam hemartose de repetição ou hemorragia intracraniana. A profilaxia pode ser realizada com FVIIa-r, 20 µg/kg–40 µg/kg 2 a 3 vezes por semana.





# Deficiência de Fator X

## Introdução

A deficiência de fator X (FX) é uma coagulopatia rara, hereditária de caráter recessivo, com prevalência de 1/1.000.000 de pessoas, correspondendo a aproximadamente 7% de todas as doenças hemorrágicas raras. Das coagulopatias raras, a deficiência de FX é uma das que apresentam quadro clínico mais grave, incluindo hemartroses, hematomas, sangramento em coto umbilical, gastrointestinal e sistema nervoso central.

O FX foi descrito pela primeira vez em 1950, por dois grupos distintos, que descreveram casos de pacientes com alteração nos exames de TP e TTPa que apresentavam distúrbios hemorrágicos. Após esses dois estudos, o FX foi denominado Fator Stuart-Prower, nome dos dois pacientes dos estudos descritos, e em 1962 foi denominado FX.

O FX é uma proteína de síntese hepática e é codificado por um gene de 27 kb, localizada no cromossomo 13 (F10), contendo 8 exons. Sua estrutura e organização são homólogas à de outros genes das proteínas vitamina K-dependentes, exceto o da protrombina, sugerindo uma evolução de um antecessor comum.

Mais de cem mutações já foram descritas em *F10*, quase todas do tipo *troca de sentido*.

## Fator X

O FX é uma glicoproteína vitamina K-dependente, sintetizada no fígado, cuja meia-vida é de 20–40 horas. Ele circula no plasma numa concentração de 8 mcg/ml a 10 mcg/ml, com duas cadeias proteicas (uma leve, com 17 kb, e uma pesada, com 45 kb) ligadas entre si. Sua estrutura é similar à de outras proteínas vitamina K-dependentes, tais como fatores VII, II, IX, proteína C e S.

O FX desempenha um papel fundamental na geração de trombina, sendo a primeira proteína a ser ativada na via comum da coagulação. O FX é convertido

em fator X ativado (FXa) pelo complexo FVII/fator tissular e pelo complexo FVIIIa/FIXa. Uma vez ativado, o fator Xa atua na formação da trombina. Na presença do fator V ativado (a), cálcio e membrana fosfolípide, é formado o complexo protrombinase, que acelera em 280.000 vezes a formação de trombina. Os outros substratos do FX são os fatores V, VIII e VII, que são ativados em Va, VIIIa e VIIa, respectivamente.

A deficiência do FX leva a uma dificuldade na formação do coágulo, que se manifesta por meio de sangramentos de variável gravidade e, às vezes, espontâneos.

## Manifestações Clínicas

Dos pacientes portadores de coagulopatias raras, os que apresentam deficiência de FX geralmente apresentam sintomatologia mais grave. Os sangramentos podem aparecer em qualquer idade, embora os pacientes com deficiência grave (FX < 1%) possam apresentar sangramentos precoces, como sangramento em coto umbilical e em sistema nervoso central. Pacientes com deficiência grave podem apresentar, ainda, hemartroses e hematomas e sangramentos gastrointestinais. A menorragia é um sintoma comum que afeta todas as mulheres com deficiência de FX. O sintoma mais frequente em todos os pacientes com deficiência de FX em qualquer grau de severidade é a epistaxe.

Os pacientes com deficiência leve de FX podem apresentar sangramentos quando submetidos a desafios hemostáticos, como em cirurgias ou traumas, e outros têm o seu diagnóstico feito por meio de alterações nos exames de triagem da coagulação ou em estudos familiares.

Em um estudo de Karimi et al. (2012), 1/3 dos pacientes heterozigotos apresentaram sangramentos quando expostos a extrações dentárias, cirurgias ou parto sem reposição prévia, necessitando de tratamento com PFC.

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico deve-se basear na história pessoal de sangramentos, na história familiar e nos exames laboratoriais (exames de triagem, testes funcionais e antigênicos e biologia molecular). As alterações dos exames de triagem incluem: prolongamento do TP e do TTPa.

O diagnóstico laboratorial da deficiência do FX é baseado na medida da sua atividade coagulante, usando o TP, TTPa, teste do veneno da víbora de Russel ou teste cromogênico, e a quantificação dos níveis do antígeno por meio de testes imunológicos (ELISA).

A classificação da deficiência é baseada nos resultados dos testes imunológicos e funcionais, podendo ser: (i) tipo I ou quantitativa, por defeito na síntese da proteína ou abolição da secreção da proteína, com redução dos níveis de FX nos testes imunológicos e funcional; e (ii) tipo II ou qualitativa, em que os níveis do antígeno são normais ou levemente diminuídos e a atividade coagulante (teste funcional) reduzida.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

A meia-vida do FX é de 40 a 60 horas e a concentração plasmática necessária para a hemostasia é de 15 UI/dL–20 UI/dL (15%–20%).

Não existe nenhum concentrado de FX específico, seja derivado de plasma ou recombinante, disponível no mercado. Assim, os produtos disponíveis para uso que contêm FX são o PFC e o CCP, sendo esse o tratamento de escolha.

Na deficiência grave (isto é, atividade de FX < 1%), recomenda-se administrar CCP, 20 UI/Kg–30 UI/Kg de 24/24 horas, dose que pode variar de acordo com a gravidade do sangramento e dosagem do FX residual. Para cirurgias, uma dose inicial de 15 UI/kg–20 UI/Kg é recomendada, com doses diárias subsequentes de 10 UI/kg–15 UI/kg após a cirurgia. Para procedimentos menores, o tratamento em dias alternados pode ser suficiente.

A administração de CCP está associada a complicações trombóticas devido a altas concentrações de fatores II, VII e IX. A dosagem do fator IX deve ser monitorada durante o tratamento com CCP para evitar risco de trombose.

O tratamento dos episódios hemorrágicos pode ser feito, alternativamente, com PFC, na dose de 15 mL/Kg–20 mL/Kg preferencialmente vírus inativado. A administração de PFC está associada a inúmeras complicações, dentre as quais a sobrecarga de volume, particularmente em crianças e idosos com doença cardíaca.

Nos casos de sangramento de menor monta ou mucoso, o tratamento pode ser feito com antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, na dose de 15 mg/kg de 8/8 horas, além de medidas hemostáticas locais.

### **Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto**

A menorragia ocorre em até 50% das mulheres com deficiência de FX, mas perdas fetais não são frequentes.

O tratamento para controle da menorragia inclui tratamento medicamentoso, como ácido tranexâmico, contraceptivos orais, dispositivo intrauterino com liberação de levonorgestrel, reposição do fator de coagulação ou tratamentos cirúrgicos, como ablação endometrial ou histerectomia.

O ácido tranexâmico é eficaz na dose de 15 mg/kg a cada 8 horas, devendo ser usado durante todo o período menstrual.

Além de menorragias, as mulheres com deficiência de FX podem desenvolver hemoperitônio durante a ovulação ou hemorragia no corpo lúteo, que podem ser evitados com o uso de contraceptivos orais ou tratamento profilático.

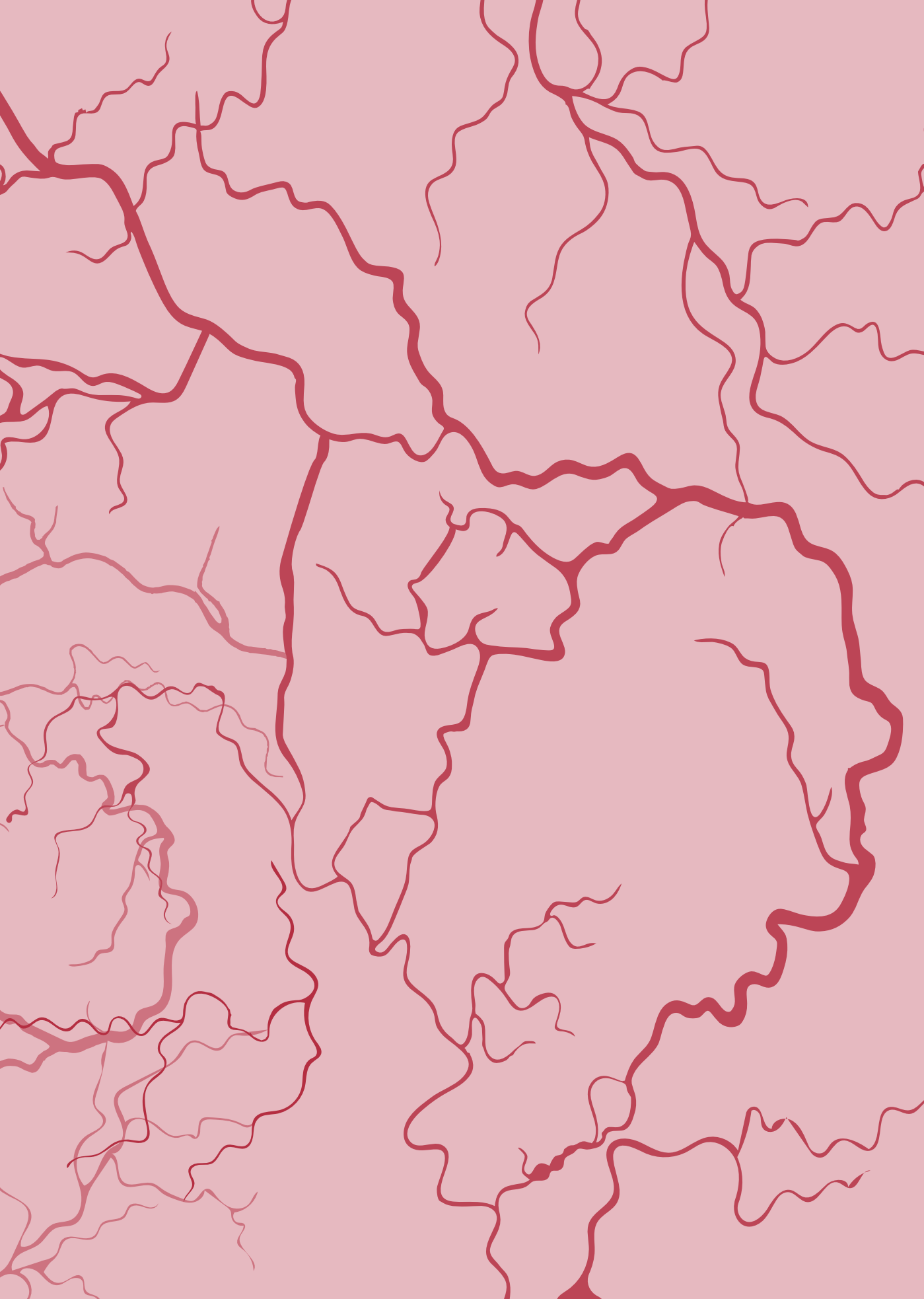
Mesmo que durante a gravidez ocorra aumento nos níveis do FX, mulheres com deficiência grave do FX, com antecedentes de abortos, descolamento de placenta ou partos prematuros, poderão beneficiar-se do tratamento profilático durante a gestação. Entretanto, o risco de trombose deverá ser avaliado, principalmente se a profilaxia for feita com CCP.

Na época do parto o nível do FX deve atingir entre 20%–40% para segurança hemostática (geralmente por meio de infusão de 20 UI/kg–40 UI/kg de CCP). A via de parto a ser escolhida deve ser individualizada a cada caso.

### Tratamento profilático

Como a deficiência de FX é uma das coagulopatias hereditárias que têm quadro clínico mais grave, para pacientes com deficiência grave de FX com hemartrose de repetição, sangramento de SNC, em trato gastrointestinal ou outro sangramento com risco de morte, pode ser adotada a profilaxia secundária com CCP, na dose de 30 UI/kg–40 UI/kg 2x/semana. Existem relatos de casos utilizando doses maiores em crianças que apresentaram sangramento no período neonatal, porém com administração semanal (50 UI/kg–70 UI/kg 1x/semana). Para crianças pequenas, a inserção de cateter venoso central pode ser necessária.

Devido à raridade dessa coagulopatia e à profilaxia estar indicada para pacientes com deficiência grave que apresentam sangramento grave (profilaxia secundária), não se tem ainda uma dose padronizada, sendo que as recomendações encontradas na literatura são de 20 UI/kg a 70 UI/kg com intervalos de 1x/semana a 3x/semana. A maioria das publicações são baseadas em relatos de caso.



# Deficiência de Fator XI

## Introdução

A deficiência de FXI é uma coagulopatia autossômica recessiva, com alta prevalência entre judeus, principalmente os de origem Ashkenazi. Foi descrita pela primeira vez em 1953 como uma doença hemorrágica leve ou moderada e recebeu o nome de hemofilia C para diferenciá-la das hemofilias A e B. Entretanto, a denominação hemofilia C não é mais empregada. É a segunda CHR mais comum depois da deficiência de FVII, com uma prevalência aproximada de 1/1.000.000 de habitantes na população geral.

O gene que controla a produção plasmática de FXI (*F11*) encontra-se na parte distal do braço longo do cromossomo 4.

Mais de 150 tipos de mutações foram descritos em associação com a deficiência de FXI, sendo mais comuns as mutações do tipo troca de sentido e sem sentido. Três mutações *hot-spot* foram descritas em judeus Ashkenazi com deficiência grave de FXI e foram denominadas tipo I, II e III. A mutação tipo I é uma mutação em sítio de processamento do último intron em que há troca de guanina por adenina, interrompendo a região de codificação do RNA mensageiro entre os aminoácidos Lys185 e Gly186, próximo ao sítio de atividade na cadeia leve do FXIa; a tipo II é uma mutação que leva a um *stop*Glu117 e redução na produção do FXI, e a tipo III é uma substituição Phe283Leu que promove uma dimerização anormal. As mutações tipo II e III são as mais comuns nesse grupo de pacientes, enquanto que o paciente de origem não judaica tem maior probabilidade de apresentar outras alterações genéticas.

A maioria dos pacientes com deficiência de FXI possui a atividade coagulante do fator XI concordante com a dosagem antigênica, sendo rara a deficiência resultante de uma molécula disfuncional.

## Fator XI

O FXI plasmático é sintetizado no fígado e o FXI plaquetário nos megacariócitos. O FXI circula no plasma numa concentração de aproximadamente

5 µg/mL, com uma vida-média de 40–70 horas. É uma proteína composta de dímeros interligados por pontes dissulfídicas com cadeias polipeptídicas idênticas. Cada monômero de FXI possui quatro domínios *apple* (A1–A4) e uma cadeia leve de protease sérica na parte terminal-C. A ponte dissulfídica – Cys321-Cys321 – no domínio A4 liga os monômeros. A ativação do FXI ocorre por meio da clivagem na Arg369-Ile370 pela trombina, pelo FXIIa e pelo FXIa (autoativação). A ativação do FXI promove uma alteração na sua forma, deixando exposto o sítio de ligação ao FIX. O FXI circula no plasma associado ao cininogênio de alto peso molecular (HMWK), que o ajuda a fixar-se à superfície de carga negativa. O FXI ligado à superfície sofre ativação e, por sua vez, ativa o FIX no plasma. Uma dimerização normal é necessária para a secreção do FXI pela célula produtora. O papel do FXI plaquetário não é totalmente compreendido.

Outra função importante do FXIa é reduzir a fibrinólise promovendo a ativação do Inibidor da Fibrinólise Ativado pela Trombina (TAFI).

O FXIa pode ser inativado pela antitrombina, pelo inibidor da protease alfa-1, pelo inibidor de C1 e pela alfa-2 antiplasmina.

## Manifestações clínicas

O sangramento espontâneo, com exceção da menometrorragia, é raro em pacientes com deficiência grave de FXI. Geralmente, o sangramento é pós-traumático, ocorrendo, particularmente, onde o tecido acometido possui ativadores da fibrinólise, como ocorre na cavidade oral, nariz, amígdalas e trato urinário. Em outros sítios de trauma, como cirurgias ortopédicas, apendicectomia, circuncisão ou cortes na pele, o sangramento é menos comum. A hemorragia pós-parto acontece em cerca de 20% das mulheres afetadas.

Os pacientes com deficiência grave (definido como FXI < 15 UI/dl, geralmente homozigotos ou heterozigotos compostos) têm maior probabilidade de desenvolver hemorragia, embora nem sempre ela ocorra. Pacientes heterozigotos para a deficiência de FXI também têm risco de sangramento. O risco de hemorragia não é totalmente previsível e não está relacionado com o nível sérico de FXI.

Embora a razão para essa discrepância ainda não esteja esclarecida, existem duas possíveis explicações. Talvez, o risco de sangramento seja mais



dependente da quantidade de FXI nas plaquetas do que no plasma, mas as evidências para isso ainda são limitadas. Outra possibilidade é que o risco hemorrágico pode ser modificado pelo nível de outro fator da coagulação, como, por exemplo, do fator de von Willebrand.

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico deve basear-se na história pessoal de sangramentos, na história familiar e nos exames laboratoriais (exames de triagem, testes funcionais e antigênicos e biologia molecular). Embora a deficiência de FXI seja encontrada em todos os grupos raciais, é importante que se estabeleça a origem do paciente, pois isso ajuda na sugestão do defeito molecular.

Os testes de triagem mostram apenas um TTPa prolongado. É importante dizer que os vários reagentes de tromboplastinas parciais possuem sensibilidade diferente ao FXI e, por isso, cada laboratório deve estabelecer seus valores de referência.

O diagnóstico é confirmado com a demonstração da dosagem baixa da atividade coagulante do FXI, baseado no TTPa, em duas ou mais ocasiões. A dosagem do FXI antígeno geralmente se relaciona com os níveis de atividade coagulante, não sendo, assim, necessária sua realização na rotina. A dosagem do nível de antígeno é necessária nos casos raros de deficiência qualitativa.

Ao nascimento, a criança possui nível baixo de FXI, que atinge nível semelhante ao do adulto aos seis meses de idade. Depois dessa fase, o nível do FXI permanece inalterado ao longo da vida.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

O tratamento é indicado após os episódios hemorrágicos e para prevenção dos sangramentos relacionados a cirurgias, e deve ser adaptado à circunstância individual. A primeira decisão é se o tratamento é necessário ou não. Para isso, é muito importante uma história pessoal bem detalhada sobre sangramentos.

Os pacientes com deficiência grave (FXI < 15 UI/dl) possuem alto risco de sangramento quando submetidos a procedimentos cirúrgicos em áreas de grande atividade fibrinolítica, e medidas apropriadas devem ser tomadas para reduzir esse risco. Por outro lado, em cirurgias realizadas em áreas sem atividade fibrinolítica, o risco de sangramento é menor. Um grande número de pacientes com deficiência parcial de FXI podem beneficiar-se apenas do uso de antifibrinolíticos.

A concentração plasmática do FXI necessária para hemostasia é de 15 UI/dl–20 UI/dl (15%–20%) e sua meia-vida é de 40–70 horas. As opções terapêuticas para tratar a deficiência de FXI encontram-se na Tabela 8. Devido ao risco de trombose, é recomendada precaução no tratamento de reposição com FXI nos pacientes idosos e naqueles com risco estabelecido de trombose. Geralmente, o objetivo do tratamento é elevar o FXI ao nível inferior do limite da normalidade (60 UI/dl–70 UI/dL). A exposição ao FXI deve ser evitada, se possível, nos indivíduos com deficiência grave e homozigotos para mutação *stopGlu117*, devido ao risco de desenvolvimento de inibidor.

**Tabela 8** – Vantagens e desvantagens das opções terapêuticas aprovadas para tratamento da deficiência de FXI

Tratamento	Vantagens	Desvantagens
Antifibrinolíticos	Eficaz na extração dentária mesmo na deficiência grave. Boa resposta nas menorragias.	Não deve ser associado ao concentrado de FXI.
PFC	Prontamente disponível.	Limitado pelo volume. Risco de reação alérgica e infecção.
PFC inativado por SD ou pasteurização	Maior segurança do que o plasma fresco congelado.	Limitado pelo volume. Risco de reação alérgica. <i>Pool</i> de doadores. Quantidade variável de FXI.
Concentrado de FXI	Aumento previsível do nível de FXI. Infusão de pequeno volume.	Risco de trombose principalmente naqueles com predisposição.

Fonte: Modificado de BOLTON-MAGGS, P. H. B., 2009. PFC, plasma fresco congelado; SD, solvente-detergente.

**Antifibrinolítico:** pode ser usado nos pacientes com deficiência grave ou parcial de FXI nas extrações dentárias e menometrorragias. O antifibrinolítico mais utilizado é o ácido tranexâmico, na dose de 15 mg/kg–25 mg/kg de peso de 8/8 horas VO ou IV. Iniciar 12 horas antes do procedimento e manter por 7 dias. Não deve ser administrado em associação com concentrado de FXI devido ao risco de trombose.

*PFC submetido ou não a métodos de inativação viral:* o PFC submetido a métodos de inativação viral apresenta uma variação na atividade de FXI, sendo a atividade, em geral, mais baixa. A dose recomendada é de 15 mL/kg de peso na primeira hora, seguida por 5 mL/kg de 24/24 horas ou em dias alternados. É importante o acompanhamento do paciente com dosagens da atividade funcional do FXI.

*Concentrado de FXI:* existem dois concentrados de FXI disponíveis: o concentrado de FXI produzido no Reino Unido (BPL), contendo antitrombina e heparina, e o concentrado de FXI produzido na França (LFB), contendo antitrombina, heparina e inibidor da C1 esterase. Ambos são submetidos a métodos de inativação viral e estão associados com eventos trombóticos, principalmente nos pacientes com doença vascular preexistente. A dose recomendada varia de 10 UI/kg a 30 UI/kg. É importante o acompanhamento com dosagem da atividade funcional do FXI e não é recomendável ultrapassar o nível plasmático de 70 UI/dL.

Na Tabela 9 encontra-se o esquema terapêutico para diferentes procedimentos e situações clínicas na deficiência de FXI.

**Tabela 9** – Esquema terapêutico para o tratamento da deficiência de FXI em diferentes procedimentos e situações clínicas

Procedimentos/ situações clínicas	Deficiência grave de FXI	Deficiência parcial de FXI
Circuncisão	Se FXI < 10 UI/dL, aguardar a criança completar 6 meses de idade	Sem indicação de reposição
Cirurgia de grande porte em local com atividade fibrinolítica (boca e sistema urinário)	Reposição de 24/24 h para atingir nível de 45 UI/dL por 5–7 dias	Em pacientes com história prévia de sangramento, fazer reposição
Cirurgia de grande porte em local sem atividade fibrinolítica	Reposição de 24/24 h para atingir nível de 45 UI/dL por 5–7 dias	Expectante se não houver história de sangramento
Cirurgia de pequeno porte (exemplo: biópsia de pele)	Sem reposição	Sem reposição
Extração dentária	Antifibrinolítico	Se houver história de sangramento, usar antifibrinolítico. Caso contrário, expectante.
Menorragia	Antifibrinolítico/ Anticoncepcional	Antifibrinolítico/ Anticoncepcional

Fonte: Modificado de BOLTON-MAGGS, P. H. B., 2009.

## Tratamento do inibidor contra FXI

O aparecimento de inibidor é uma complicação rara do tratamento de reposição no paciente com deficiência de FXI, sendo mais comum em pacientes homocigotos para a mutação tipo II. Quando o título do inibidor é muito baixo, a reposição com concentrado de FXI pode ser suficiente, mas pode haver uma resposta anamnésica. Nesse caso, o concentrado de FVIIa-r pode ser usado. A dose recomendada é 15 UI/kg–20 µg/kg, menor do que aquela utilizada nos pacientes com hemofilia e inibidor.

## Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto

A reposição com FXI no parto é uma decisão individual e deve levar em consideração a história pessoal de sangramento, nível de FXI e tipo de parto programado. O nível de FXI plasmático não se eleva na gravidez.

Nas pacientes com deficiência parcial (nível de FXI entre 15 UI/dL e 70 UI/dL) e sem história de sangramento, a conduta é expectante. Para aquelas com história de sangramento, o tratamento com antifibrinolítico, iniciado no trabalho de parto e mantido por 2 semanas, está indicado no parto vaginal e a reposição com FXI ou PFC, na cesariana.

Nas pacientes com deficiência grave (nível de FXI < 15 UI/dL) a reposição com FXI ou PFC está indicada em todos os tipos de parto. A dose recomendada é de 10 UI/kg para atingir nível de 30 UI/dL com concentrado de FXI ou de 15 mL/kg de PFC na primeira hora, seguida de 5 mL/kg de 24/24 horas ou em dias alternados.

A reposição com FXI não deve exceder nível plasmático do fator de 70 UI/dL devido ao risco de trombose.

## Tratamento profilático

Como o sangramento espontâneo é raro na deficiência de FXI, a profilaxia não está indicada, não havendo descrição, na literatura, dessa modalidade de tratamento.

# Deficiência de Fator XIII

## Introdução

A deficiência congênita de fator XIII (FXIII) é uma coagulopatia rara, autossômica recessiva, com uma prevalência estimada de 1 caso para cada 2.000.000 a 5.000.000 de habitantes na população geral. Essa deficiência afeta pessoas de todas as raças e geralmente há história de consanguinidade na família.

Na deficiência de FXIII o defeito genético pode ocorrer no gene responsável pela codificação da subunidade A do FXIII, localizado no cromossoma 6, na posição 6p25.3-p24.3, ou no gene que codifica a subunidade B do FXIII, localizado no cromossoma 1 na posição 1q31-32.1. As mutações no gene da subunidade A são mais frequentes, sendo a maioria do tipo troca de sentido ou sem sentido. Já foram descritas mais de 70 mutações na deficiência de FXIII. Nas deficiências da subunidade A do FXIII (FXIII-A), está ausente no plasma, plaquetas, monócitos e placenta. Uma listagem de todas as mutações das subunidades A e B pode ser encontrada no *Human Gene Mutation Database* do *Institute of Medical Genetics in Cardiff* ([HTTP://www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)) ou no *Factor XIII Registry Database website* ([HTTP://www.f13-database.de](http://www.f13-database.de)).

A deficiência de FXIII pode ser classificada em deficiências de FXIII-A e deficiência de FXIII-B. A deficiência de FXIII-A é subdividida em subtipo I ou defeito quantitativo e subtipo II ou defeito qualitativo.

As manifestações clínicas hemorrágicas variam de leve a grave de acordo com o nível sérico de FXIII. Na deficiência grave é comum o sangramento umbilical nos primeiros dias de vida, o hematoma subcutâneo extenso, a hemorragia intracraniana, a dificuldade de cicatrização e a perda fetal.

O fato de a deficiência de FXIII não ser diagnosticada pelos testes de rotina da coagulação, que detectam a polimerização da fibrina mas não avaliam a estabilização da fibrina pelo FXIII, faz com que a deficiência congênita de FXIII seja subdiagnosticada.

## Fator XIII

O FXIII é o último fator do sistema da coagulação. O zimogênio circula no plasma como um tetrâmero com duas subunidades catalíticas A e duas subunidades carreadoras B ( $A_2B_2$ ). A subunidade A consiste de 731 aminoácidos, é sintetizada nas células da medula óssea, tem um peso molecular de 83 kDa e o gene responsável por sua síntese está localizado no cromossomo 6. A subunidade B, por sua vez, consiste em 641 aminoácidos, é sintetizada nos hepatócitos, tem peso molecular de 80 kDa. O gene responsável por sua síntese está situado no cromossomo 1. No plasma, as duas subunidades formam um complexo. Entretanto, a subunidade B está em excesso e aproximadamente 50% dessa subunidade encontra-se no plasma sob a forma livre. A subunidade A, mas não a B, é encontrada nas plaquetas, monócitos e macrófagos como dímeros  $A_2$ .

O FXIII é convertido em uma transglutaminase ativada pela ação da trombina e do cálcio. Inicialmente, a trombina cliva a subunidade A na presença do cálcio e, em seguida, promove a dissociação da subunidade B. A subunidade A assume uma configuração enzimática ativa (FXIIIa) na qual os sítios ativos são expostos e tornam-se acessíveis aos substratos.

O principal papel do FXIII na hemostasia é a estabilização do coágulo de fibrina e a proteção da fibrina recentemente formada contra a fibrinólise prematura. Isso é possível porque o FXIII promove a polimerização dos polímeros de fibrina e incorpora na fibrina proteínas antifibrinolíticas, tais como  $\alpha_2$ -antiplasmina e inibidor da fibrinólise ativado pela trombina (TAFI).

O FXIII também tem papel importante na cicatrização, na angiogênese e na gravidez, sendo crucial para a formação da camada citotrofoblástica e a adesão placentária.

## Manifestações clínicas

A deficiência grave de FXIII está associada a sangramentos graves, hemorragia intracraniana, dificuldade de cicatrização e aborto espontâneo. Esses pacientes, geralmente homocigotos, possuem nível sérico inferior a 1%. Por

outro lado, os pacientes heterozigotos têm nível reduzido da subunidade A e B e geralmente são assintomáticos.

Manifestações precoces da deficiência podem ocorrer no período neonatal. Oitenta por cento dos pacientes apresentam sangramento umbilical alguns dias após o nascimento. A incidência de hemorragia intracraniana é de 25%–30%, uma frequência maior do que em qualquer outra deficiência congênita de fator da coagulação, e a principal causa de morte na deficiência de FXIII. Pacientes com essa deficiência têm uma predisposição a sangramentos cutâneos, subcutâneos e musculares. As hemartroses ocorrem em 25% dos pacientes. São comuns também hemorragias após cirurgias e extrações dentárias. Tipicamente, os sintomas hemorrágicos ocorrem horas ou dias após o trauma, porque o coágulo, apesar de se formar normalmente, se desfaz em 24–48 horas devido à polimerização inadequada da fibrina.

## Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico deve se basear na história pessoal de sangramentos, na história familiar e nos exames laboratoriais (exames de triagem, teste de solubilidade do coágulo, testes que avaliam a atividade do FXIII, testes que dosam FXIII antígeno e biologia molecular).

Indivíduos com deficiência de FXIII têm todas as provas de triagem da coagulação, tais como TP, TTPa, TT, e tempo de sangramento dentro dos limites da normalidade. Como dito anteriormente, o FXIII age após a formação da fibrina e esses testes não detectam essa etapa do sistema da coagulação.

O teste de solubilidade do coágulo é um teste qualitativo e sensível apenas em plasma com nível muito baixo de FXIII (< 1%). Esse teste consiste em deixar a amostra de plasma coagular e, em seguida, observar o comportamento do coágulo em soluções de ureia ou ácido monocloroacético. A presença de FXIII torna o coágulo insolúvel enquanto a dissolução do fator indica deficiência de FXIII.

Para a quantificação da atividade do FXIII existem vários testes disponíveis: método fotométrico que dosa a amônia liberada no primeiro passo da reação

da transglutaminase, método que mede a incorporação de aminas no substrato (fibrinogênio) e método fluorométrico.

Para a avaliação do nível antigênico, o teste de *enzyme-linked immunosorbent* (ELISA) detecta diretamente as subunidades A e B do FXIII com anticorpos específicos. É um teste altamente sensível.

A atividade normal de FXIII varia de 50% a 220%. Níveis plasmáticos entre 5% e 30% têm mostrado ser suficientes para prevenir o sangramento espontâneo.

## Tratamento

### Tratamento de reposição

A concentração plasmática do FXIII necessária para hemostasia é aproximadamente de 5% e a sua meia-vida é de 11–14 dias. Os produtos que contêm FXIII incluem: PFC, crioprecipitado e concentrado de FXIII derivado de plasma. O produto de escolha para o tratamento de pacientes com a deficiência é o concentrado de FXIII, que possui alta concentração do FXIII. O esquema de reposição com concentrado de FXIII encontra-se na Tabela 10.

**Tabela 10** – Esquema de reposição na deficiência grave de fator XIII

Procedimento/Situação clínica	Concentrado de FXIII dose/intervalo
Profilaxia primária ou secundária	10 UI/kg–20 UI/kg com intervalo de 4–6 semanas.
Episódio hemorrágico agudo	10 UI/kg–30 UI/kg com monitoramento (pelo menos a cada 3–4 dias) para avaliar intervalo das doses. Suspender quando sangramento ceder.
Hemorragia intracraniana	20 UI/kg–30 UI/kg. Monitorar e manter nível normal do FXIII até ceder o sangramento.
Cirurgias	20 UI/kg–30 UI/kg antes do procedimento e monitorar para avaliar o intervalo das doses. Manter a reposição até a cicatrização.

Fonte: FADDOO, Z.; MERCHANT, Q.; REHMAN, K. A., 2013; HSIEH, L.; NUGENT, D., 2008.

*Hemorragia aguda:* recomenda-se o uso de concentrado de FXIII 10 UI/kg–30 UI/kg com monitoração do nível plasmático de FXIII a cada 3–4 dias com o teste de solubilidade ou tromboelastografia a fim de manter o nível de FXIII acima de 10%–20%, até a parada do sangramento.



*Cirurgias:* antes do procedimento deve ser administrado concentrado de FXIII na dose de 20 UI/kg–30 UI/kg. As reposições subsequentes são determinadas por meio do teste de solubilidade, realizado a cada 3–4 dias, a fim de manter o nível de FXIII acima de 10%–20%, até a cicatrização completa da lesão.

### **Tratamento do inibidor contra FXIII**

O aparecimento de inibidor nos pacientes com deficiência congênita de FXIII é muito raro, e quando isso ocorre o tratamento é muito difícil. Não existe um consenso sobre o manuseio desses pacientes. Pode ser realizada transfusão com concentrado de plaquetas que contém FXIII ou altas doses de FXIII. Plasmaférese com imunoadsorção pode ser necessária, ou pode ser testada a combinação de plasmaférese e imunossupressão com gama globulina intravenosa, ciclofosfamida e corticoide.

### **Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto**

Nas pacientes com deficiência de FXIII o sangramento decidual geralmente começa entre a quinta e sexta semana de gestação, provocando aborto espontâneo, caso não haja tratamento de reposição. Assim, o tratamento regular deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico da gravidez, para manter o nível de FXIII entre 3 UI/dL e 10 UI/dL. Isso corresponde a uma dose aproximada de 250 UI de concentrado de FXIII por semana nas primeiras 22 semanas de gestação. A partir de então, a dose deve ser elevada para 500 UI por semana até o parto. No parto, a dose recomendada é de cerca de 1.000 UI para manter o nível de FXIII entre 19 UI/dL–30 UI/dL e evitar complicações hemorrágicas.

### **Tratamento profilático**

Nos pacientes com deficiência grave de FXIII, o risco de hemorragia intracraniana é alto, e a profilaxia regular deve ser iniciada no momento do diagnóstico, para manter nível do FXIII entre 1%–4%. A dose do concentrado de FXIII recomendada para profilaxia é de 10 UI/kg–20 UI/kg, com intervalo de 4–6 semanas. Na falta de concentrado de FXIII, o tratamento pode deve ser realizado com crioprecipitado, uma bolsa para cada 10 kg–20 kg de peso a cada

3 ou 4 semanas ou, alternativamente, com PFC na dose de 10 mL/kg a cada 3 a 4 semanas. A profilaxia secundária deve ser considerada para os pacientes com nível de FXIII < 4 UI/dL que tenham apresentado hemorragia grave, em especial hemorragia intracraniana.

Apesar dos sangramentos com risco de vida na deficiência grave de FXIII, o prognóstico é excelente devido à boa resposta com a profilaxia.

# Deficiências Múltiplas Familiares de Fatores de Coagulação

## Introdução

As Deficiências Múltiplas Familiares de Fatores de Coagulação (DMFFCs) são um grupo de doenças hemorrágicas raras e de origem genética, nas quais existe uma atividade plasmática reduzida de mais de um fator de coagulação. As DMFFCs podem ser oriundas de uma herança coincidente de duas coagulopatias ou de um defeito genético único.

Entretanto, na maioria dos casos, as deficiências múltiplas de fatores da coagulação originam-se de coagulopatias associadas a doenças adquiridas, tais como doença hepática, coagulação intravascular disseminada, *bypass* cardiopulmonar, transfusão de sangue maciça, deficiência adquirida de vitamina K e tratamento com anticoagulante cumarínico. Raramente, inibidores adquiridos com especificidades múltiplas podem levar a coagulopatias complexas com as atividades plasmáticas reduzidas de mais de um fator de coagulação.

As DMFFCs que se manifestam como doenças hemorrágicas estão presentes durante toda a vida do paciente e em mais de um membro da mesma família. A demonstração de um defeito genético específico em nível molecular pode ser necessária para se confirmar o diagnóstico de uma DMFFCs. Alternativamente, a análise genética de mais de um fator de coagulação pode ser necessária para se identificar defeitos moleculares independentes.

A Tabela 11 mostra uma classificação atualizada das DMFFCs.

**Tabela 11** – Classificação revisada das Deficiências Múltiplas Familiares de Fatores de Coagulação

<p><b>1 DMFFCs oriundas de deficiências de fator único coincidentes</b>                  DVW e deficiência de fator XI combinadas                  DVW e hemofilia A combinadas                  DVW e hemofilia B combinadas                  Hemofilia A e deficiência de fator XI combinadas                  Outras coagulopatias coincidentes raras</p>
<p><b>2 DMFFCs oriundas de defeitos genéticos únicos</b></p>
<p><b>2.1 DMFFCs que têm o sangramento como aspecto clínico predominante</b>                  Deficiência combinada de fator V + VIII                  Deficiência combinada dos fatores da coagulação vitamina K-dependentes</p>
<p><b>2.2 DMFFCs que têm o sangramento como parte de uma síndrome complexa</b>                  Desordens congênitas da glicosilação                  Síndrome de Noonan                  Erros de Metabolismo da função hepática de síntese e da secreção biliar                  Síndrome da deleção 13q34 (deficiência combinada dos fatores VII e X)</p>

Fonte: ROBSON, P. J.; MUMFORD, A. D., 2009. DMFFCs, Deficiências Múltiplas Familiares de Fatores de Coagulação; DVW, doença de von Willebrand.

## Deficiência combinada de fatores V E VIII

### Introdução

A deficiência combinada de FV e FVIII (DF5F8) é uma doença hemorrágica autossômica recessiva, caracterizada por níveis baixos concomitantes de fator V e fator VIII, usualmente entre 5% e 20%. A deficiência dos fatores é causada por mutações identificadas em duas proteínas responsáveis pelo transporte intracelular, recrutamento e/ou pela via de secreção simultânea dos dois fatores: LMAN1 (70% das famílias afetadas, mutação no cromossomo 18 ) e MCFD2 (15% das famílias afetadas, mutação no cromossomo 2). É uma doença rara, com prevalência de 1:1.000.000 na população geral, afetando de forma igual o sexo feminino e masculino. Esta deficiência é mais prevalente nos judeus do Oriente Médio e nos iranianos, provavelmente em função de casamentos consanguíneos.

### Manifestações clínicas

A presença concomitante de dois defeitos de coagulação não aumenta a tendência hemorrágica que é observada em cada deficiência em separado. A DF5F8 apresenta manifestação hemorrágica de leve a moderada intensidade. Sintomas leves como hematomas, epistaxes e gengivorragias são comuns.

Sangramentos podem ocorrer após procedimentos cirúrgicos e extrações dentárias, após traumas, menorragias e pós-parto. Os níveis de FV e FVIII, que variam entre 5% e 20%, conferem um fenótipo de sangramento leve, com sangramentos graves ou espontâneos ocorrendo raramente. As hemartroses podem ocorrer em cerca de ¼ dos pacientes. Pode ser observado sangramento de coto do cordão umbilical. Hematomas de partes moles, sangramentos gastrointestinais e de sistema nervoso central são infrequentes.

### Diagnóstico laboratorial

Os testes laboratoriais de triagem mostram contagem de plaquetas e tempo de sangramento normais e prolongamento do TP e do TTPa. Níveis específicos da atividade coagulante dos fatores V + VIII são necessários para se avaliar a atividade coagulante residual dos dois fatores. Não é necessário mensurar os níveis antigênicos dos fatores V e VIII, uma vez que não existe alteração qualitativa nessa doença, somente quantitativa. A análise direta da mutação para identificar o defeito genético relacionado com a DF5F8 pode ser realizado por sequenciamento genético.

### Tratamento

#### Tratamento de reposição

O tratamento depende da natureza do sangramento e do nível de FV e FVIII do paciente afetado. O tratamento é geralmente de demanda e não necessita de profilaxia regular. Fontes de FV e FVIII são necessárias e sua vida média deve ser levada em consideração. A reposição de FV deve ser feita por meio de infusão de PFC preferencialmente vírus-inativado. Para a reposição de FVIII vários produtos são disponíveis, incluindo concentrados de fator VIII derivados de plasma ou recombinante.

Para sangramentos menores os níveis de fator VIII devem ser elevados para pelo menos 30 UI/dL a 50 UI/dL, e em sangramentos mais graves entre 50 UI/dL e 70 UI/dL. Para sangramentos de leve a moderada intensidade a desmopressina pode ser utilizada desde que o paciente seja responsivo. A dose da desmopressina é de 0,3 mcg/kg, diluída em 50 mL de solução salina 0,9% para administração por via endovenosa em 30 minutos. Alternativamente, a

via subcutânea poderá ser utilizada quando se administrar desmopressina de alta concentração.

A dose do PFC para aumentar os níveis de FV a pelo menos 25% é de 15 mL/kg a 20 mL/kg. As duas fontes de FV e FVIII devem ser administradas simultaneamente. Plaquetas randômicas ou de aférese fornecem também um suprimento de fator V ao paciente que apresenta sangramento grave e não responsivo a PFC. É importante lembrar que o PFC também possui FVIII.

### **Tratamento do inibidor na deficiência dos fatores V e VIII**

Os aloanticorpos (inibidores) contra o fator V podem aparecer após o uso de PFC e, em níveis mais baixos, podem ser neutralizados com doses mais altas de PFC. A sobrecarga de volume é uma preocupação constante na utilização do PFC e o uso de diuréticos pode ser necessário.

### **Tratamento em mulheres: menorragia, gravidez e parto**

Os níveis de fator V não se elevam e podem até diminuir durante a gestação, enquanto os níveis de fator VIII aumentam. Assim, os sangramentos durante o parto e o pós-parto decorrem principalmente da deficiência do FV. Entretanto, as mulheres parturientes e puérperas com DF5F8 devem ser tratadas como as portadoras de hemofilia A que têm atividade de fator VIII < 40%. Mulheres acometidas por DF5F8 devem ser tratadas e fazer o pré-natal em unidades obstétricas que tenham uma relação estreita e formalizada com o Centro de Hemofilia da região. Níveis de atividade de fator V e fator VIII devem ser confirmados no terceiro trimestre e o parto, planejado juntamente com o hematologista experiente em acompanhar pacientes com doença hemorrágica. O nível de fator V deve ser mantido acima de 15% durante o parto utilizando PFC, e do FVIII, acima de 50%. Se o parto for cesariano e a parturiente tiver o FV menor que 15%, deve-se infundir PFC para manter o TP e TTPa em níveis normais até a cicatrização da parede abdominal.

## Deficiência congênita combinada de fatores vitamina K-dependentes

### Introdução

A deficiência congênita combinada de fatores vitamina k-dependentes decorre de um defeito na enzima hepática  $\gamma$ -glutamil-carboxilase que leva a um prejuízo na secreção dos fatores vitamina K-dependentes (FDVK) (FII, FVII, FIX e FX), acarretando atividade reduzida desses fatores.

Indivíduos com essa desordem autossômica recessiva mostram redução na atividade plasmática dos FVKD, que varia de acordo com a disponibilidade da vitamina K na dieta. Consequentemente, os pacientes têm um fenótipo variado de sangramento, que pode ser mais grave em momentos de menor disponibilidade da Vitamina K, como é o caso nos neonatos. Como as proteínas CCCX e VKORC1 têm também um papel no metabolismo dos ossos, os pacientes podem também desenvolver condrodisplasias, outras anormalidades esqueléticas ou pseudoxantomas.

### Manifestações clínicas

As manifestações clínicas são bastante heterogêneas nos casos descritos. Podem ocorrer hematomas subcutâneos, sangramento gastrointestinal e de sistema nervoso central, além de outros tipos de hemorragias.

### Diagnóstico laboratorial

Os testes laboratoriais de triagem mostram contagem de plaquetas e tempo de sangramento normais e prolongamento do TP e do TTPa. Níveis específicos da atividade coagulante dos fatores II, VII, IX e X estão diminuídos.

### Tratamento

O tratamento dos sangramentos na deficiência congênita combinada de FVKD deve ser realizado com vitamina K, CCP e/ou PFC.

*Vitamina K*: nos adultos podem-se fazer doses iniciais de vitamina K de 2 mg a 10 mg, podendo chegar a 20 mg. Nas crianças, as doses terapêuticas são de 1 mg/kg, durante 1 a 3 dias, sendo que a posologia em recém-nascidos não deve exceder a 5 mg, devido à imaturidade do sistema enzimático hepático. As doses subsequentes devem ser guiadas pela avaliação do TP e TTPa em 6 a 8 horas e condições clínicas do paciente. Portanto, doses devem ser repetidas se após 6 a 8 horas os testes não tiverem um encurtamento satisfatório aliado à melhora da condição clínica do paciente.

*CCP*: O CCP é utilizado na dose de 20 UI/kg a 30 UI/kg para manifestações hemorrágicas mais graves, sendo que as unidades se baseiam no número de unidades de fator IX.

*PFC*: O PFC também pode ser utilizado na dose de 15 mL/kg a 20 mL/Kg.



## Bibliografia

- BOLTON-MAGGS, P. H. B. et al. The rare coagulation disorders: review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation. **Haemophilia**, [S.l.], v. 10, p. 593-628, 2004.
- BOLTON-MAGGS, P. H. B. Factor XI deficiency-resolving the enigma?. **American Society of Hematology**, [S.l.], p. 97-105, 2009.
- FADDOO, Z.; MERCHANT, Q.; REHMAN, K. A. New development in the management of congenital Factor XIII deficiency. **JBM**, [S.l.], v. 4, p. 65-73, 2013.
- HSIEH, L.; NUGENT, D. Factor XIII deficiency. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 1190-1200, 2008.
- KARIMI, M. et al. Efficacy of prophylaxis and genotype-phenotype correlation in patients with severe Factor X deficiency In Iran. **Haemophilia**, [S.l.], v. 18, p. 211-215, 2012.
- MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. Recessively inherited disorders. **Blood**, [S.l.], v. 104, n. 5, p. 1243-1250, 2004.
- ROBERTS, H. R.; ESCOBAR, M. A. Less common congenital disorders of haemostasis. In: KITCHENS, C. S.; ALVING, B. M.; KESSLER, C. S. **Consultive Hemostasis and Thrombosis**. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Saunders, 2007. p. 1-79.
- ROBSON, P. J.; MUMFORD, A. D. Familial multiple coagulation factor deficiencies-chance associations and distinct clinical disorders. **Haemophilia**, [S.l.], v. 15, p. 11-19, 2009.

## Bibliografia

- ACHARYA, S. S.; DIMICHELE, D. M. Rare inherited disorders of fibrinogen. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 1151-1158, 2008.
- ANWAR, R. et al. Delayed umbilical bleeding - a presenting feature for factor XIII deficiency: clinical features, genetics, and management. **Pediatrics**, [S.l.], v. 109, n. 2, p. 1-7, 2002.
- BAGOLY, Z. et al. Factor XIII, clot structure, thrombosis. **Thrombosis Research**, [S.l.], v. 129, p. 382-387, 2012.
- BOLTON-MAGGS, P. H. B. Factor XI deficiency and its management. **World Federation of Hemophilia**, [S.l.], n. 16, April 2008.
- BORNIKA, L. et al. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. **JTH**, [S.l.], v. 9, p. 1687, 2011.
- BROWN, D. L.; KOUIDER, P. A. Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 1176-1182, 2008.

- CASTAMAN, G. et al. Congenital hypofibrinogenemia associated with novel heterozygous fibrinogen B $\beta$  and  $\gamma$  chain mutations. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 630–633, 2008.
- COOPER, D. N. et al. Inherited factor VII deficiency: molecular genetics and pathophysiology. **Thromb Haemost**, [S.l.], v. 78, n. 1, p. 151–160, 1997.
- COPPOLA, A. et al. Management of patients with Factor V deficiency: open issues for challenging history of a woman with anaphylactic transfusion reactions. **Haemophilia**, [S.l.], v. 16, p. 545-566, 2010.
- DE MOERLOOSE, P.; NEERMAN-ARBEZ, M. Congenital fibrinogen disorders. **Seminars Thrombosis**, [S.l.], v. 35, p. 356, 2009.
- DI PAOLA, J.; NUGENT, D.; YOUNG, G. Current therapy for rare factor deficiencies. **Haemophilia**, [S.l.], v. 7, p. 16-22, 2001. Suppl 1.
- EMSLEY, J.; MC EWAN, P. A.; GAILANI, D. Structure and function of factor XI. **Blood**, [S.l.], v. 115, n. 13, p. 2569-2577, 2010.
- GIROLAMI, A. et al. Congenital FX deficiency combined with others clotting defects or with other abnormalities: a critical evaluation of the literature. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 323-328, 2008.
- GIROLAMI, A.; SCANDELLARI, R.; LOMBARDI, A. M. Pregnancy and oral contraceptives in Factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and seventeen heterozygotes) and review of the literature. **Haemophilia**, [S.l.], v. 11, p. 26-30, 2005.
- GIROLAMI, A. et al. Factor X deficiency with defects only in the extrinsic or in the intrinsic system: a critical evaluation. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 83, p. 688-671, 2008.
- GOMEZ, K.; BOLT-MAGGS, P. Factor XI deficiency. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 1183-1189, 2008.
- HILL, M.; DOLAN, G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenaemias. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 889-897, 2008.
- HUANG, J. N.; KOERPER, M. A. Factor V deficiency: a concise review. **Haemophilia**, [S.l.], v. 14, p. 1164-1168, 2008.
- KADIR, R.; CHI, C.; BOLTON-MAGGS, P. Pregnancy and rare bleeding disorders. **Haemophilia**, [S.l.], v. 15, p. 990-1005, 2009.
- KEY, N. Inhibitors in congenital coagulation disorders. **BJH**, [S.l.], v. 127, p. 379-391, 2004.
- KOUIDES, P. A.; KULZER, L. Prophylactic treatment of severe factor X deficiency with prothrombin complex concentrate. **Haemophilia**, [S.l.], v. 7, p. 220-223, 2001.
- KULKARNI, A. A.; LEE, C. A.; KADIR, R. A. Pregnancy in women with congenital factor VII deficiency. **Haemophilia**, [S.l.], v. 12, p. 413-416, 2006.

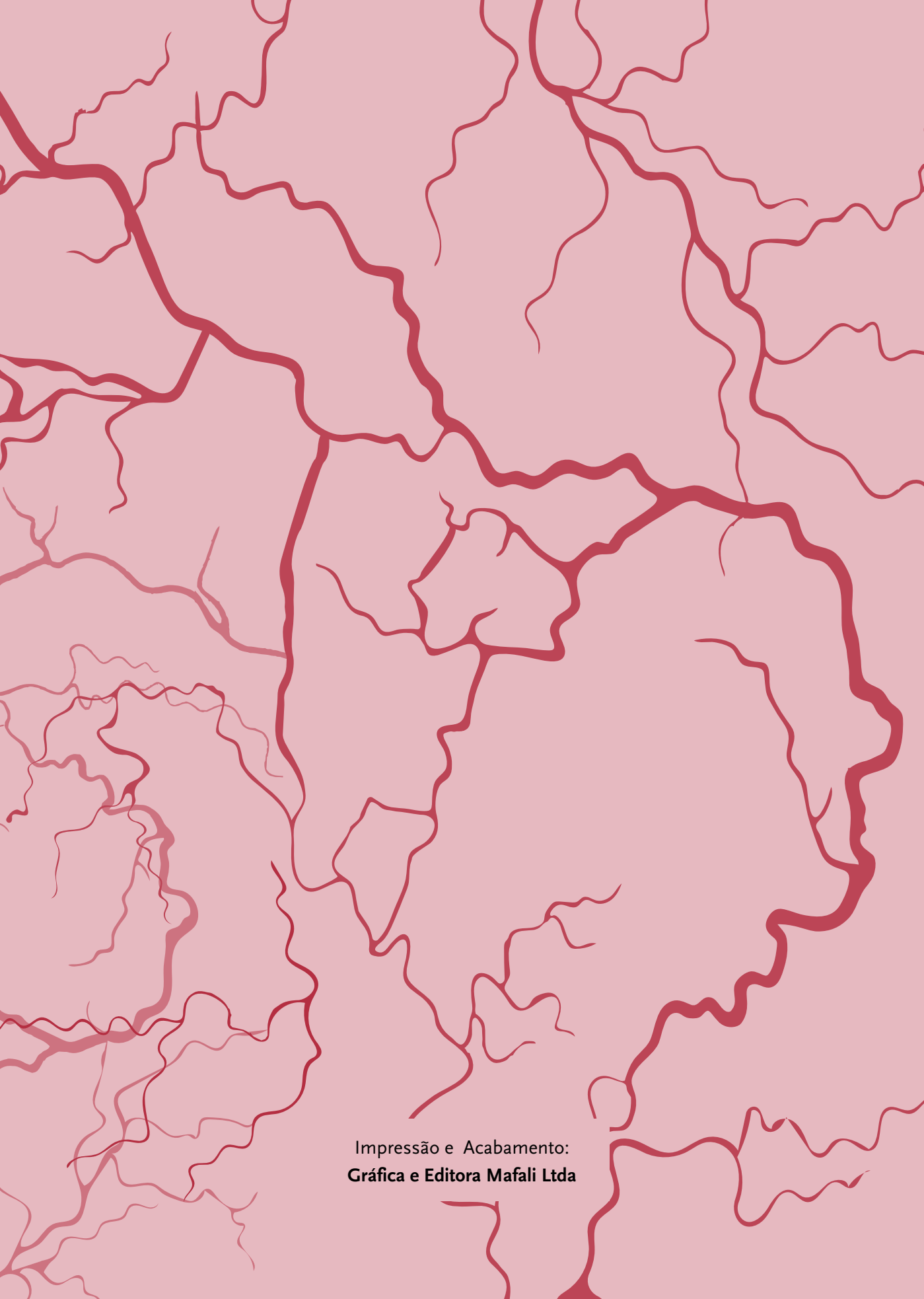
- LAK, M. et al. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *British Journal of Haematology*, [S.l.], v. 107, p. 204-206, 1999.
- LANCELLOTTI, S.; DE CRISTOFARO, R. Congenital Prothrombin Deficiency. *Sem. Thromb. Haemost.*, [S.l.], v. 35, p. 367-381, 2009.
- LAPECORELLA, M.; MARIANI, G. Factor VII deficiency: defining the clinical Picture and optimizing therapeutic options. *Haemophilia*, [S.l.], v. 14, p. 1170-1175, 2008.
- LIPPI, G. et al. Inherited and acquired Factor V deficiency. *Blood Coag. Fibrinolysis*, [S.l.], v. 22, p. 160-166, 2011.
- LOAN, H.; DIANE, N. Rare bleeding disorders. *Curr. Opin. Hematol.*, [S.l.], v. 19, p. 380-384, 2012.
- MARIANI, G.; BERNARDI, F. Factor VII deficiency. *Sem. Thromb. Haemost.*, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 400-406, 2009.
- MEEKS, S. L.; ASHIRE, T. C. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis and treatment. *Haemophilia*, [S.l.], v. 14, p. 1159-1163, 2008.
- MENEGATTI, M.; PEYANDI, F. Factor X deficiency. *Sem. Thromb. Haemost.*, [S.l.], v. 35, p. 407-445, 2009.
- MENSAH, P. K. et al. Congenital afibrinogenemia in pregnancy. *Haemophilia*, [S.l.], v. 17, p. 155-171, 2011.
- NADERI, M. et al. Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran. *Haemophilia*, [S.l.], v. 18, p. 1-4, 2012.
- NANCE, D. et al. Factor X deficiency: preconception counselling and therapeutics options. *Haemophilia*, [S.l.], v. 18, p. 277-285, 2012.
- O'DONNELL, J. S. Severe Factor V deficiency and pregnancy: a role for solvent-detergent plasma?. *Haemophilia*, [S.l.], v. 11, p. 422-423, 2005.
- PEYVANDI, F. et al. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia*, [S.l.], v. 3, p. 241-246, 1997.
- PEYVANDI, F. et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J. Thromb. Hemost.*, [S.l.], v. 10, p. 615-621, 2012.
- PEYVANDI, F. et al. Introduction: rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis and management. *Sem. Thromb. Haemost.*, [S.l.], v. 35, p. 349-355, 2009.
- PEYVANDI, F. et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*, [S.l.], v. 14, p. 202-210, 2008. Suppl. 3.
- PEYVANDI, F. et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*, [S.l.], v. 18, p. 148-153, 2012. Suppl. 4

- PEYVANDI, F. et al. Rare coagulation deficiencies. **Haemophilia**, [S.l.], v. 8, p. 308-321, 2002.
- RAUCH, R.; GIRISCH, M.; WIEGAND, G. Factor X deficiency and intracranial bleeding: who is at risk?. **Haemophilia**, [S.l.], v. 17, p. 759-763, 2011.
- RIDEAU, C. et al. Successful management of fresh-frozen plasma transfusion therapy based upon clinical symptoms for total Knee arthroplasty In a patient with severe Factor V deficiency. **Haemophilia**, [S.l.], v. 16, p. 372-385, 2010.
- ROSANA, A.; PEYANDI, F. Factor V deficiency. **Sem. Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 35, p. 382-389, 2009.
- SCHROEDER, V. et al. Congenital factor XIII deficiency in Switzerland. **Swiss Med. WKLY**, [S.l.], v. 137, p. 272-278, 2007.
- SELIGSOHN, U. Factor XI deficiency in humans. **J. Thromb. Haemost.**, [S.l.], v. 7, p. 84-87, 2009. Suppl. 1.
- TEIXEIRA, P. S.; OLIVEIRA, P. S.; GUERRA, J. C. C. Factor X deficiency and pregnancy: case report and counselling. **Haemophilia**, [S.l.], v. 18, p. 11, 2012.
- TODD, T.; PERRY, D. J. A review of long term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies. **Haemophilia**, [S.l.], v. 16, p. 569-583, 2010.
- TUDDENHYAM, E. G. D.; PEMBENTON, S.; COOPER, D. N.; Inherited factor VII deficiency: genetics and molecular pathology. **Throm. Haemost.**, [S.l.], v. 74, n. 1, p. 313-321, 1995.
- VERHOVSEK, M.; MOFFAT, K. A.; HAYWARD, C. P. M. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. **American Journal of Hematology**, [S.l.], Test of the Month, v. 83, p. 928-931, 2008.
- WISWABANDYA, A. et al. Correlating clinical manifestation with Factor levels In rare bleeding disorders from Southern India. **Haemophilia**, [S.l.], v. 18, p. 195-200, 2012.

#### WEBSITES DE INTERESSE

- World Federation of Hemophilia (WFH): <[www.wfh.org](http://www.wfh.org)>
- International Society on Thrombosis and haemostasis (ISTH): <[www.isth.org](http://www.isth.org)>
- UK Haemophilia Centre Doctor's Organization: <<http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/ukhcdo.htm>>
- Groupe d'Etudes sur l'Hémostase ET La Trombose: <[www.geht.org/databaseang/fibrinogen](http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen)>
- Human Gene Mutation Database: <[www.hgmd.cf.ac.uk](http://www.hgmd.cf.ac.uk)>
- Factor XIII Registry Database: <[www.f13-database.de](http://www.f13-database.de)>





Impressão e Acabamento:  
**Gráfica e Editora Mafali Ltda**

ISBN 978-85-334-2303-9



POLÍTICA NACIONAL DE  
SANGUE E HEMODERIVADOS



DISQUE SAÚDE

**136**

Ouvidoria Geral do SUS  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde  
[www.saude.gov.br/bvs](http://www.saude.gov.br/bvs)

UFMG

NUPAD  
FACULDADE DE MEDICINA  
UFMG



Ministério da  
Saúde

GOVERNO FEDERAL  
**BRASIL**  
PÁTRIA EDUCADORA