

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS – CCM
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA – DMI**

**DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND HEREDITÁRIA APÓS
COMPLICAÇÃO CIRÚRGICA EM PACIENTE IDOSO : RELATO DE CASO**

Luiz Benício Dantas Júnior – Acadêmico de Medicina UFPB

Luis Fábio Barbosa Botelho (ORIENTADOR)
Profº Auxiliar de Hematologia – Centro de Ciências Médicas/
Departamento de Medicina Interna - Campus I - UFPB

João Pessoa – PB

2014

**DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND HEREDITÁRIA APÓS
COMPLICAÇÃO CIRÚRGICA EM PACIENTE IDOSO : RELATO DE CASO**

DIAGNOSIS OF HEREDITARY VON WILLEBRAND'S DISEASE DUE TO
SURGERY COMPLICATION IN ELDERLY PATIENT: A CASE REPORT AN
LITERATURE REVIEW

Luiz Benício Dantas Júnior – Acadêmico de Medicina UFPB¹

Luis Fábio Barbosa Botelho (ORIENTADOR)
Profº Auxiliar de Hematologia – Centro de Ciências Médicas/
Departamento de Medicina Interna - Campus I – UFPB

1 Acadêmico Concluinte do Curso de Medicina da Universidade Federal da
Paraíba

Correspondência: Luiz Benício Dantas Júnior
Rua Engenheiro José Jaime Gomes Pessoa Filho, nº 132, Aeroclub
58036-155 – João Pessoa - PB – Brasil
Telefone: (083)9617-6817
Email: luizbeniciojr@gmail.com

RESUMO

A doença de Von Willebrand é a desordem hemorrágica hereditária mais comum na prática clínica, com prevalência global estimada de 1%. É caracterizada por déficit quantitativo (tipo I e III) ou qualitativo (tipo II) do fator de Von Willebrand (FVW). Apresenta-se com sangramentos além do esperado após realização de procedimentos invasivos ou traumas mínimos, podendo mostrar sangramento espontâneo de mucosas, ou seja, manifestações de discrasia da hemostasia primária. O diagnóstico é inferido pela história clínica compatível, associada a história familiar e tempo de sangramento e tempo de tromboplastina parcial ativado alargados com contagem plaquetária na faixa normal. A confirmação é dada pelo teste do cofator de ristocetina, associado a medida do antígeno do FVW. O tratamento inclui medidas profiláticas de não exposição a trauma e profilaxia no pré-operatório, feita com desmopressina. Na hemorragia descontrolada no pós-operatório pode-se usar concentrados ricos em FVW e Fator VIII, além de desmopressina e agentes anti-fibrinolíticos, bem como crioprecipitado em situações excepcionais. Este estudo destina-se a relatar um caso de uma paciente de 92 anos, cujo diagnóstico de DVW foi dado após hemorragia descontrolada no pós operatório de osteossíntese de fratura de fêmur proximal, sem os métodos diagnósticos convencionais, além de descrever a terapêutica empírica, baseada no exame clínico, resultando em desfecho favorável. Por se tratar de uma patologia cujo diagnóstico nessa idade é algo raro e pela condução peculiar do caso, aliado a poucos relatos literários, demonstra-se a importância deste trabalho.

Descritores: “Doença de Von Willebrand”, “Hemorragia no pós-operatório”, “Idoso”, “Relato de caso”,

ABSTRACT

Von Willebrand's disease (VWD) is the most common hereditary hemorrhagic disorder in clinical practice, showing a global prevalence around 1%. It's characterized by quantitative deficit of von Willebrand's factor (VWF), in type I and III or qualitative on type II. The clinical presentation is a bigger hemorrhage than was expected after invasive procedures or minimal trauma, it also show a mucosa spontaneous bleeding, in other words, primary hemostasis disorder signs and symptoms. We can got the diagnosis based on clinical history, in addition of familiar history and enlarged bleeding time and partial activated thromboplastin time, with a platelet count in the normality rate. Ristocetin's cofactor test in addition of VWF measurement confirms the hypothesis. The treatment based on prophylactic cares, like avoid trauma and pre surgery prophylaxis with desmopressin. In uncontrolled post operator hemorrhage, we can use VWF and factor VIII concentrates, desmopressin and fibrinolytic agents, or cryoprecipitate in exceptional situations. The present study shows the case of a 92 years old woman, that has the diagnosis of VWD due to an uncontrolled hemorrhage in a proximal femur osteosynthesis post – operator. The diagnosis was did with no conventional methods, just based on clinical history and physical examination, and the empiric treatment results on a good denouement. The importance of this paper is the rarity of the diagnosis in this age and the singular conduction of the case.

Keywords: "Von Willebrand's disease", "post operator bleeding", "elderly", "case report".

INTRODUÇÃO

A doença de Von Willebrand (DVW) é a desordem hemorrágica hereditária mais comum na população geral com prevalência entre 1-2 % segundo a maioria dos estudos de rastreio, entretanto com prevalência clínica de 0,1%. A herança é na maioria das vezes tipo autossômica dominante e o paciente apresenta, geralmente, um ou mais parentes de primeiro grau acometidos pela doença.

O fator de Von Willebrand (FVW) é uma glicoproteína formada por múltiplos de diversos pesos moleculares, e é sintetizado pelo endotélio e megacariócitos, e armazenado nos grânulos alfa nestes e nos corpúsculos de Weibel – Palade naqueles. É um dos responsáveis pela importante etapa da hemostasia denominada adesão plaquetária, onde o FVW promove a ligação entre o colágeno subendotelial e o receptor GP Ib na plaqueta, impedindo assim que esta desprenda-se do foco hemorrágico, ou seja, promove uma estabilidade plaquetária; ainda participa na agregação plaquetária, unindo as plaquetas entre si, através de pontes entre os receptores GP Ib. Outra importante função do FVW é a de formar um complexo com o fator VIII, servindo de proteína de transporte, impedindo sua rápida eliminação¹. O FVW sofre variação fisiológica dos seus níveis nos portadores do tipo sanguíneo “O” (redução) e na mulher grávida ou usuária de contraceptivos hormonais (aumento).

A DVW apresenta três subtipos e as manifestações clínicas irão variar entre si. A tipo I, responsável por 60 – 80% dos casos, caracteriza-se por redução leve a moderada dos níveis plasmáticos de FVW (5 a 30 UI/dl), a tipo II, responsável por 10 – 30% dos casos, divide-se ainda em 4 subtipos (A, B, M, N) e não há queda dos níveis do fator, e sim uma redução qualitativa deste. A tipo III, que é raríssima (1 caso em 1000000 de pacientes), é de herança autossômica recessiva, e apresenta-se com níveis baixíssimos ou indetectáveis de FVW, bem como redução dos níveis do Fator VIII.

O quadro clínico é variável a depender do tipo da doença. Os pacientes geralmente são assintomáticos. Os sintomáticos apresentam-se com

sangramento maior que o esperado após trauma ou procedimentos invasivos (extração dentária, biópsia, etc.) nas formas leves; equimose após trauma mínimo ou sangramento mucoso nos casos moderados. Geralmente as manifestações típicas de desordem na hemostasia secundária (hemartose, hematomas dissecantes) só estão presentes no tipo III.

O diagnóstico é baseado na história clínica sugestiva e achados laboratoriais. Este geralmente é dado durante a infância ou adolescência, após um evento traumático ou no início da vida reprodutiva na mulher. O coagulograma pode ser completamente normal ou apresentar tempo de sangramento (TS) prolongado com tempo de tromboplastina partical ativada (TTPa) alargado. A dosagem baixa do fator VIII também auxilia no raciocínio diagnóstico. A confirmação, no entanto, é feita com o teste do cofator da ristocetina e dosagem do antígeno do FVW. Na tipo I e III, ambos estarão prejudicados e esta cursará com níveis muito baixos do fator. Na diferenciação entre a tipo I e tipo II, usamos a relação cofator/antígeno, estando maior ou igual a 0.7 no primeiro tipo².

O tratamento, assim como nas demais coagulopatias hereditárias, consiste na reposição do fator ausente, porém em situações diversas, podemos lançar mão de outros recursos³.

Um dos pilares é a terapia de reposição, onde concentrados ricos em FVW e FVIII são infundidos, no intuito de controlar o sangramento excessivo durante ou após o ato operatório. O mais amplamente disponível é o fator VIIIly. Outra opção reside nos concentrados purificados (Humate – P), que além de ter elevados níveis dos fatores em questão, tem um risco extremamente baixo de transmissão de agentes infecciosos. Em situação especiais, onde os fatores não estão disponíveis ou na emergência pode-se lançar mão dos concentrados de plaquetas ou crioprecipitado⁴.

Os agentes anti-fibrinolíticos, podem ser usados como adjuvantes no manejo das manifestações hemorrágicas de grande monta ou de forma isolada naqueles pacientes com quadro agudo de sangramento mucoso de pequena magnitude. A profilaxia no pré-operatório e correção do sangramento agudo é

baseada na desmopressina (DDAVP), um indutor da produção de fator VIII e FVW. Os pacientes que se beneficiam do DDAVP são aqueles que possuem o fenótipo do tipo I. Na tipo 2A e 2B é contraindicado e na 2M, 2N e tipo III, não apresentam resposta satisfatória. Nos casos selecionados pode ser repetido até quatro vezes, em um intervalo de 48 – 96h. A profilaxia contínua está indicada apenas naqueles pacientes portadores do tipo III, que apresentam sangramento gastrointestinal e articular recorrentes

Conforme legislação vigente, o concentrado de fator deve ser sempre a primeira escolha, salvo situações excepcionais. Usa-se o FVW na presença de sangramentos ou antes da realização de procedimentos invasivos, porém este só é liberado para uso pelos centros reguladores após diagnóstico firmado da DVW.

RELATO DO CASO

Idosa, 92 anos, admitida no Hospital após fratura de fêmur proximal à direita (figura 1). Portadora de DPOC, ICC de origem isquêmica, hipertensão arterial sistêmica e osteoporose. Fazia uso de aspirina 200mg/dia, enalapril 10mg/dia, carverdilol 25mg/dia, omeprazol 20mg/dia, e medicações inalatórias para DPOC. Devido às comorbidades, foi decidido compensar clinicamente a paciente antes de realizar cirurgia de fixação da fratura. Neste período, ficou hospitalizada com sintomáticos e enoxaparina 40mg, subcutânea, para profilaxia de trombose venosa profunda.



Fig. 1: Radiografia de quadril direito, mostrando fratura de fêmur proximal

Duas semanas após admissão, já compensada, foi submetida à cirurgia de fixação da fratura. A aspirina foi suspensa 10 dias antes e a enoxaparina, 24 horas antes. Os exames pré-operatórios mostravam uma Hb = 10,4g/dl Pla_q = 245.000/mm³, AEP = 88%. INR = 0,97, TTPA = 32s com R = 0,99. Após cirurgia, evoluiu com extenso hematoma em coxa direita, documentado por USG (figura 2), dor importante, queda de hemoglobina e necessidade de droga vasoativa por hipotensão. Inicialmente foi conduzida com transfusão de plasma fresco congelado, concentrado de hemácias e prescrição de anti-fibrinolíticos, sem sucesso.



Fig 2. Usg de partes moles demonstrando hematoma em coxa direita com extravasamento sanguíneo ao Doppler.

24 horas após internação em UTI a paciente foi submetida a reabordagem cirúrgica, com drenagem de hematoma e cauterização dos vasos locais por possível hemostasia vascular inadequada. Evoluiu no pós operatório imediato com melhora clínica, tendo alta no dia seguinte para apartamento.

36h após reabordagem cirúrgica, a paciente volta a apresentar extenso hematoma em coxa direita com dor importante, hipotensão, queda de hemoglobina, e reinternação na UTI com necessidade de analgesia opióide. Solicitada avaliação hematológica especializada.

Durante consulta com hematologista, a mesma informou que desde criança apresentava sangramento excessivo após extração dentária, sempre teve menstruação com fluxo aumentado, tendência a equimoses, e sangramentos excessivos após os 3 partos, tendo, inclusive, recebido hemotransfusão de hemácias no último parto. Informou, ainda, que apresentava uma filha com sintomas semelhantes. A filha, de 58 anos, foi interrogada e confirmou apresentar sangramento aumentado após extração dentária, hipermenorragia e equimoses fáceis, mas nunca tinha ficado grávida ou feito cirurgias de grande porte.

Visto gravidade do caso, história sugestiva e pouca resposta aos tratamentos usuais; além da paciente ter feito uso de plasma fresco congelado recentemente e os exames específicos para diagnóstico de Doença de Von Willebrand não estarem disponíveis no serviço, foi pedida autorização da

paciente e família e iniciado tratamento empírico com crioprecipitado 01u/10kg de peso/dia. Nas primeiras 24 horas, a paciente já encontrava-se sem dor e com diâmetro da coxa diminuído. O crioprecipitado foi mantido por 5 dias. A paciente teve brilhante recuperação da cirurgia, mas acabou falecendo 3 semanas depois por pneumonia nosocomial.

A filha foi testada e os resultados confirmaram a mesma ser portadora de Doença de Von Willebrand tipo 2. Os resultados foram: Tipo sanguíneo A+, Cofator de Ristocetina de 30%, Fator de Von Willebrand Antígeno de 50%, com relação de 0.6. Fator VIII = 62%.

DISCUSSÃO

A DVW, quando sintomática, pelas suas características clínicas, acaba tendo seu diagnóstico firmado na infância, quando dar-se as primeiras extrações dentárias ou no menacme, quando há hipermenorreia e sangramentos maiores que o esperado durante evolução do trabalho de parto. Pela prevalência deve figurar entre os diagnósticos diferenciados na vigência de eventos hemorrágicos e sua não identificação pode comprometer ou até impedir o tratamento eficaz, já que as medidas gerais, usadas pela maioria dos profissionais diante de sangramentos agudos, sem etiologia definida costuma ser ineficaz (agentes anti-fibrinolíticos, vitamina K, plasma fresco congelado) levando a desfecho desfavorável.

O presente relato demonstra a peculiaridade do diagnóstico em uma nonagenária e nos mostra que diante de uma história sugestiva, o diagnóstico de DVW sempre deve ser suspeitado. Outro ponto que merece destaque é a possibilidade, nas situações com risco eminente de vida, de realizar o tratamento sem ter o diagnóstico laboratorial em mãos, visto que este é pouco disponível no nosso meio e o adiamento da terapêutica em função da espera pelos mesmos pode levar a manutenção do quadro hemorrágico e evolução para óbito.

A própria terapêutica instituída merece ênfase, visto que os agentes de primeira linha (concentrados de FVW) só são liberados com o diagnóstico firmado na grande maioria dos nosocômios e o profissional dispõe de mínimas ferramentas para manejo do quadro. Diante de uma situação como essa, o uso do crioprecipitado na dose mencionada constitui uma medida alternativa e potencialmente eficaz para controle clínico, devendo ser utilizada sempre que houver forte suspeita sem melhora com agentes convencionais e recursos diagnósticos exíguos.

A testagem dos familiares de um caso índice, que apresentem sintomas semelhantes, deve ser sempre feita, na expectativa de surpreender o diagnóstico e programar a profilaxia adequada na vigência de eventos cirúrgicos, além de prestar orientação quanto a exposição a traumas de

qualquer origem. É válido ressaltar que após uma dose de crioprecipitado ou plasma fresco congelado, o teste diagnóstico não deverá ser realizado, devido grande número de falsos-positivos.

Sendo assim, a relevância do relato é demonstrada pela idade do diagnóstico, exuberância do quadro, e terapêutica empregada.

CONCLUSÃO

Pela elevada prevalência, deve-se sempre ter o diagnóstico de DVW entre os diferenciais na vigência de sangramento agudo sem etiologia definida, independentemente da idade. O rápido reconhecimento e instituição da terapêutica mais adequada é fundamental para a recuperação do paciente.

O uso do crioprecipitado, embora não seja a primeira linha do tratamento da DVW deve ser lembrado em situações emergenciais, onde não se encontram disponíveis meios diagnósticos ou terapêuticos ideais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MANNUCCI, P. M.; Treatment of von Willebrand's Disease. **The New England Journal of Medicine**. V. 351, n. 7, p. 683-694, 2004.
2. P. H. B. BOLTON-MAGGS, D. LILLICRAP, J. GOUEMAND and E. BERNTORP. Von Willebrand disease update: diagnostic and treatment dilemmas. **Haemophilia**, V. 14, p. 56 – 61, 2008
3. Y. L. CHEE, J. C. CRAWFORD, H. G. WATSON and M. GREAVES. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. **British Journal of Haematology**, V. 140, p. 496–504, 2008
4. M. GREAVES. Assessment of haemostasis. **VoxSanguinis**, V. 87, p. 47 – 50, 2004