

DOENÇA DE VON WILLEBRAND – 17.09.08

- ⊙ Apesar dessa doença envolver uma ptn de coagulação, ela atua na hemostasia primária, então não faz parte das coagulopatias.
- ⊙ Esse fator de VW é uma glicoproteína de alto peso molecular e é constituída de multímeros – pequenos e grandes multímeros circulantes e sua principal função é intermediar a adesão plaquetária. Por isso, os distúrbios relacionados a ele dizem respeito a um distúrbio primário de coagulação.
- ⊙ Fontes produtoras de VW – células endoteliais, megacariócitos e plaquetas. As plaquetas funcionam como armazém e estoque de fator de VW, elas são ativadas na hemostasia primária e um dos recursos é ela secretar esse fator. As plaquetas tem receptores para os multímeros de VW. É uma PTN de extrema importância na hemostasia primária.
- ⊙ Esse fator é o carregador do fator VIII. O fator VIII é transportado na circulação, conjugado ao fator de VW. O fator VIII é o anti-hemofílico (mais importante e mais comum das coagulopatias), exerce sua função transportado pelo fator de VW.

- ⊙ **Fator de VW:**
 - ⊙ 1. Participa da hemostasia primária como ativador da adesividade plaquetária
 - ⊙ 2. Transportador de fator VIII.

- ⊙ **Defeitos do fator de VW:**
 - ⊙ Que podem levar a distúrbios hemorrágicos, e podem ser qualitativos ou quantitativos (que são os mais comuns).
 - ⊙ Essa doença é classificada em I, II e III.
 - ⊙ I – é a mais comum, há uma diminuição de fator de VW – quantitativa, ocorre em 80% dos casos.
 - ⊙ II – glicoproteínas com defeitos genéticos que dificultam a ligação com receptores da MB plaquetária, distúrbios de secreção de plaquetas – qualitativos. Pode ter pequenos e não ter grandes multímeros. 15 a 20% dos casos.
 - ⊙ III – mais raro – 0,5 a 5% - é a quase ausência desse fator. É muito grave com sangramento logo após o nascimento.

- ⊙ A produção desse fator é determinada geneticamente. E ela é determinada pelo cromossomo 12. Podemos ter doenças similares a essa doença por defeitos em outros genes, principalmente no 22. Com isso teremos doenças caracterizadas como pseudo-von willebrand.

- ⊙ *Se tenho um defeito de adesividade plaquetária, um defeito de hemostasia primária. O que eu espero de manifestação clínica??*
- ⊙ **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**
 - ⊙ **Sangramentos mucosos.**
 - ⊙ As doenças de hemostasia primária induzem epistaxe, endometriorragias, sangramentos gengivais, hemorragias digestivas e hematuria.
 - ⊙ Essa doença é muito mais comum do que se pensa.

Hematologia

- Ⓢ Das doenças de coagulação pode ser a que menos se diagnostica.
- Ⓢ Para muitos, sangrar é normal. É a **mais subdiagnosticada**. Existe e não temos diagnóstico bem definido.
- Ⓢ **Não esperamos gdes manifestações purpúricas, petequias e equimoses.**
- Ⓢ **Paciente com história hemorrágica positiva, mulher que sangra (tem uma certa predileção pelas mulheres), epistaxes recorrentes de volume importante, jogador que leva muita pancada nos jogos de futebol e faz mts hematomas pos-trauma. Ou indivíduo com extração dentária que pode ter sangramento importante. São doenças de hemostasia primária.**

Como conduzir o diagnóstico de um problema de hemostasia primária??

- Ⓢ **DIAGNOSTICO**
- Ⓢ Hemograma.
- Ⓢ **A hemostasia primária envolve plaquetas, vasos e fator de VW.**

Se o paciente tem quantidade normal de plaquetas, e não tem aspecto de doença vascular, qual o teste para fazer uma triagem da doença de VW?

Tempo de sangramento....(para hemostasia primária é esse o exame principal.)

- Ⓢ Tempo de coagulação – relacionado a hemostasia secundária – coagulopatias.
- Ⓢ Hemostasia secundária envolve – **fatores de coagulação**.
- Ⓢ O tempo de sangramento é um teste tecnicamente fácil de ser executado mas subjetivo. Consiste em furar a orelha, e ver qto tempo demora para parar de sangrar. É altamente sujeito a falha. Pode pegar um vaso mais profundo e não parar de sangrar.

****Trombocitopenias importantes podem alterar o tempo de sangramento.**

- Ⓢ Podemos também usar a técnica de Aive (pequenas incisões superficiais e avaliamos o tempo que leva para parar de sangrar – mais sensível do que a técnica de Duck). O tempo de sangramento se prolonga em torno de 50% dos pacientes portadores de VW. Mts pacientes podem ter tempo de sangramento normal.

- Ⓢ Ex: **Paciente com tempo de sangria alterado, plaquetas normais e endotélio normal.**
- Ⓢ **O fator de VW é o transportador do fator VIII.**
- Ⓢ **O fator VIII tem duas frações – uma é antigênica e a outra é coagulante. Se o fator de VW esta diminuído, também temos diminuição do fator VIII, mas não é igual nas hemofilias. Os hemofílicos tem atividade de fator VIII menor de 15% e os hemofílicos graves não tem atividade alguma de fator VIII (didaticamente tem menos de 1%).**
- Ⓢ **Se tenho fator VIII diminuído, qual outro teste de triagem estará alargado???**
- Ⓢ **TTPA – também é usado para VW. Dependendo da diminuição de VW e do fator VIII, posso ter diminuição de TTPA.**
- Ⓢ Posso avaliar também o fator de VW antígeno. O ideal seria avaliar os multímeros de VW – importante nas desordens qualitativas – se tem apenas gdes ou pequenos multímeros. Os gdes são os mais importantes para fazer adesão plaquetária.

Hematologia

- ⊗ O estudo da agregação plaquetária (agregometro), usamos alguns substratos para estimular essa agregação – ADP, adrenalina, trombina (estimula a secreção do fator de VW), **Ristocetina (é um Atb com ação enzimática e que aumenta a adesão das plaquetas e aumenta secreção de FVW). É um teste que avalia a fc do VW – se a coloco e tenho gde qtde de adesão plaquetária, significa uma boa atividade de VW, se tiver baixa adesividade plaquetária, significa pouco fator de VW.** Ela só consegue exercer sua fc se tiver quantidades adequadas de gdes multimeros).
- ⊗ **Nos defeitos qualitativos devo avaliar os multimeros – a qualidade desses multimeros.**

- ⊗ **Tempo de sangramento, TTPA, fator VIII, antígenos e cofator Ristocetina → fazendo esses exames conseguimos diagnosticar 80% dos VW.**
- ⊗ No tipo II preciso avaliar a qualidade dos multimeros de VW porque são atividades qualitativas, as vezes as quantidades são adequadas.
- ⊗ O ideal seria estudarmos a mutação genética do gene de VW – cromossoma 12. Mas isso é apenas em centros de pesquisa.

- ⊗ **É uma doença genética, congênita, como vou abordar esse paciente?**
- ⊗ Mulher com menorragia, epistaxes, pode ter a necessidade de fazer cirurgias, que vai engravidar, vai ter seu parto e vai sangrar. Então como vamos agir nesse individuo?
- ⊗ As doenças vasculares hereditárias temos pouca coisa para fazer – cauterização, antifibrinolítico, telangiectasia hereditária piora mais.
- ⊗ Púrpuras – a mais comum é a imunológica, pode tratar com gamaglobulina e esplenectomia.
- ⊗ Nesses pacientes vamos tratar dando fator de VW.
- ⊗ Precisamos saber da gravidade da doença.
- ⊗ O individuo do tipo III – pai e mãe são portadores.
- ⊗ Os tipos I e II – são de transcrição autossômicas dominantes.
- ⊗ III – transcrição autossômica recessiva. Os pais são heterozigóticos para VW e em geral os pais são assintomaticos.

- ⊗ Sempre que tivermos um evento hemorrágico, temos que definir o objetivo. Minimizar os eventos hemorrágicos, prevenir Os eventos hemorrágicos.
- ⊗ Mulheres que sangram – uso de **anticoncepcionais orais a base de estrógeno** são bons para as mulheres que sangram muito. Os estrógenos aumentam a secreção de VW e diminuem os fluxos menstruais.
- ⊗ Nessas mulheres, também podemos utilizar o **anti-fibrinolítico**.
- ⊗ Conseguimos minimizar o sangramento com estrógenos e uso de anti-fibrinolíticos.

- ⊗ **GESTACAO**
- ⊗ A gestação, apesar de ser uma preocupação maior, tem uma vantagem.
- ⊗ A grávida vive em estado de hipercoagulabilidade, sendo mais facil fazer trombose do que hemorragia.
- ⊗ O gde problema do tipo III que é bem grave, é chegar na fase adulta.

Hematologia

- Ⓢ Na gestação não há gdes preocupações quanto ao tipo I, porque os hormônios da gestação são gdes estimuladores da secreção de VW. Então, a mulher em geral tem uma proteção do seu parto, pela própria gravidez devido ao aumento dos fatores de VW.
- Ⓢ O tipo II e III não entram nesse esquema. No tipo II se estimulamos a produção de mais defeito qualitativo, teremos produtos com a mesma disfunção em gde quantidade e o tipo III não tem de onde produzir.
- Ⓢ **Desmopressina** – é utilizada. Ela tem a capacidade de aumentar a secreção plaquetária e endotelial de fator de VW. Foi uma descoberta ao acaso.
- Ⓢ Sabe-se que os pacientes com diabetes insipidus que usam desmopressina, apresentam aumento de fator de VW.
- Ⓢ Pacientes submetidos a extração dentária, cirurgias – a desmopressina é usada como prevenção para eventos que podem ter hemorragia.
- Ⓢ Pacientes hemorrágicos graves, tipo II e III – tratamento é basicamente com **reposição de fator** – pode ser **no pré-operatório e nas hemorragias agudas**.
- Ⓢ Não temos fator de VW puro, porque ele existe conjugado ao fator VIII. São obtidos de pool de plasma, de sangue humano. Ainda depende dos doadores de sangue. Recebem tratamento anti-virais, e são liofilizados e disponibilizados para tratamento de eventos hemorrágicos ou profilaxia de cirurgias.
- Ⓢ Esses produtos tem alta concentração de fator de VW que permite atuarmos com prevenção nos pré-operatórios.
- Ⓢ Temos que fazer uma dose teste de desmopressina e avaliar o VW para ver se ele é responsivo.
- Ⓢ **Vamos repor o fator em condições hemorrágicas e em pré-operatórios!!!**
- Ⓢ Temos que usar no pré-operatório ate a cicatrização. Lembrar que em geral, exceto o tipo III que é uma doença rara, a doença de VW é comum e muitas pessoas tem e não sabem. Vivem, tem menorragia, epistaxe, hematomas pos-traumaticos e não sabem que tem a doença hemorrágica. Descobrem quando vão fazer uma cirurgia.
- Ⓢ **Em qual momento da cirurgia vai haver sangramento???**
- Ⓢ Sangramento imediato em cirurgias porque é hemostasia primaria.

PSEUDO VON WILLEBRAND

- Ⓢ A clássica DVW é uma **doença de plaqueta** que tem uma alta afinidade pelo fator de VW e não secreta ele no momento da necessidade. Há manifestação hemorrágica, se formos dosar ele é normal. Não há alteração dos multimeros. É uma doença na plaqueta que tem uma afinidade muito gde e não secreta adequadamente.
- Ⓢ **Podemos ter essa doença de VW adquirida/pseudo VW**
- Ⓢ **Em quais situações esperamos que isso possa acontecer??**
- Ⓢ Pode acontecer particularmente nas doenças do sistema imunológico onde se desenvolvem ACS anti-fator Von Willebrand.

Hematologia

- Ⓢ Podemos ter em LUPUS, nas doenças linfoproliferativas em geral (linfomas, leucemias crônicas principalmente de linhagem linfóide se houver produção de ACS anti fator VW).
- Ⓢ TTPA alargado ou tempo de sangramento alargado – no paciente deficiente de FVW isso se ajusta quando adicionamos plasma normal. Em geral, o defeito corrige. Mas se o individuo tem anticorpo anti-fator, o plasma normal vai ser neutralizado pelos ACS da mesma maneira e o teste de coagulação alterado não se corrige. Usamos esse teste para saber o que é uma deficiência de fator e para saber o que é inibidor (presença de ACS anti fator VW).
- Ⓢ Se o paciente responde a reposicao ou deixa de responder – devemos titular o anticorpo que é chamado de **inibidor**. Há títulos desse inibidor para diferenciar a doença hereditária da adquirida.
- Ⓢ O fator de VW tem um precursor – uma molécula gde – ela se fragmenta, sofre uma clivagem e parte disso forma os gdes multimeros e a outra parte forma o armazenamento. Os megacariocitos são gdes produtores de VW, então, se alem da plaqueta ativada, começou a produzir VW
- Ⓢ Dificilmente faríamos uma doença de consumo por fator de VW – antes disso haveria fim de plaquetas, etc.
- Ⓢ No momento que a plaqueta é ativada ela começa a produzir fatores de VW para hemostasia primaria, temos gdes estoques desse fator.