

Doença de von Willebrand e Gestação

Juliana Tannuri Hobeika¹; Karina Patrício Infante¹; Antonio Rozas²

RESUMO

A Doença de von Willebrand (vWD) é patologia autossômica dominante caracterizada por alterações da hemostasia. Dificulta a adesão das plaquetas ao endotélio lesado. Apresenta diferentes fenótipos clínicos, sendo o sangramento mucocutâneo o mais comum, principalmente epistaxe e menorragia¹. Sangramentos em outros locais, como no sistema gênito-urinário e aparelho digestivo, também são relatados, embora menos frequentemente.

A prevalência da Doença é cerca de 1%. Classifica-se em três tipos, de acordo com o defeito do Fator de von Willebrand (vWF). Para diagnóstico e classificação da vWD, são relevantes os dados da história de sangramento pessoal e familiar, além da completa análise laboratorial que inclui: Tempo de Sangramento (TS), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), métodos de filtragem sob alta pressão ("high shear stress"), Dosagem do antígeno do Fator de von Willebrand (vWF:Ag), Atividade Cofatora da Ristocetina (vWF:RCo) e padrão multimérico do vWF.

Para o tratamento da deficiência do fator de von Willebrand pode-se utilizar a administração endovenosa tanto de desmopressina (DDAVP): 12/12h,

com efeito restrito a duas repetições como Concentrados de fator VIII (livres de contaminação virotica) que elimina a necessidade de plasma fresco congelado ou crioprecipitado.

Os estudos da associação doença de von Willebrand e ciclo gravídico-puerperal são escassos na literatura alienígena e menos ainda na nacional¹. Nessas pacientes muitos autores preconizam o parto por via vaginal com o intuito de evitar maior risco de sangramento que, normalmente, é maior na cesárea, entretanto, há relatos de partos bem sucedidos ultimados por cesárea por indicação obstétrica, quando tratados profilaticamente de maneira adequada com o fator VIII. Recentemente, desaconselha-se às pacientes portadoras da doença de von Willebrand que engravidem.

Relataremos, neste artigo, um caso de gestação em paciente com diagnóstico de von Willebrand onde houve boa evolução da gestação. A assistência no ciclo gravídico puerperal ocorreu na Clínica Obstétrica da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, da PUCSP (Serviço do Professor Neme).

Descritor: Doença de von Willebrand

Key words: von Willebrand Disease

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v.7, n.3. p. 11 - 14, 2005

INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é revisar os aspectos clínicos fundamentais e obstétricos da Doença de von Willebrand. Ainda que tal patologia seja a mais comum das doenças hereditárias que determinam alterações da hemostasia, entretanto, a associação com a puerperalidade (gestação, parto e puerpério) é rara.

Esta associação, dependendo de seu fenótipo (tipo), pode no parto se acompanhar de hemorragia grave pondo em risco a vida da parturiente. Daí a importância do diagnóstico do tipo da doença, como será enfatizado neste estudo com a apresentação do caso que será relatado.

Outro motivo da apresentação do presente caso é a escassez de estudos, sobre o assunto, sobretudo entre nós.

ASPECTOS CLÍNICOS

Descrita pela primeira vez em 1926, por Eric

von Willebrand, como uma doença hemorrágica hereditária em membros de uma família proveniente da ilha de Föglö, localizada entre a Finlândia e a Suécia.^{1,2}

Sabe-se, hoje, que sua transmissão é genética autossômica dominante com penetrância variável. Constitui-se em um grupo de doenças caracterizadas por um Fator von Willebrand (vWF) defeituoso ou deficiente. Este fator atua como ponte molecular entre as plaquetas e o endotélio.

A prevalência da doença de von Willebrand (vWD) varia de 0,8% a 2%, dependendo da população observada¹. Estudos populacionais constataram que existem indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos com baixos níveis quantitativos ou funcionais do vWF.

A classificação da Doença de von Willebrand

1- Residentes em Obstetrícia - CCMB/PUC-SP

2- Professor do Departamento de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 21/02/2005. Aceito para publicação em 28/07/2005.

utilizada na atualidade é a seguinte: Os defeitos quantitativos do vWF são divididos em deficiência parcial (vWD tipo 1) ou total (vWD tipo 3). A Doença de von Willebrand tipo 1 é a mais prevalente. Caracteriza-se por sangramento da(s) mucosa(s) (epistaxe, equimoses, hematomas e sangramentos após feridas, extração dentária ou menometrorragia). Os defeitos qualitativos (vWD tipo 2) são divididos em: 2A (diminuição da função dependente de plaqueta na ausência de multímeros de alto peso molecular), 2B (aumento da afinidade pela GPIb plaquetária), 2M (diminuição da função dependente de plaqueta na presença de multímeros de alto peso) e 2N (diminuição da afinidade do VWF pelo fator VIII). Entre os tipos de vWD, observa-se a seguinte distribuição: 60-80% tipo 1, 7-30% tipo 2 e 5-20% tipo 3. Os subtipos da vWD tipo 2 se distribuem em: 30% do tipo 2A, 28% do tipo 2B, 8% do tipo 2M e 34% do tipo 2N, embora as prevalências de cada subtipo possam variar em diferentes populações e regiões geográficas.^{1,2}

Para o diagnóstico e a classificação da vWD, são relevantes os dados da história pessoal e familiar de sangramento, além de uma análise laboratorial completa.⁵

A vWD é uma entidade clínica heterogênea, com gravidade variável no que se refere às manifestações hemorrágicas. Apresenta diferentes fenótipos clínicos, sendo o sangramento mucocutâneo o mais comum, principalmente epistaxe e menorragia. Sangramentos em outros sítios, tais como trato genito-urinário e tubo digestivo, também são relatados, embora menos freqüentemente. Quadro clínico semelhante ao da hemofilia A, caracterizado por hematomas, hemartroses e sangramentos em outros sítios profundos, pode ser visto em pacientes com vWD tipo 3 e tipo 2N. O período menstrual da mulher pode apresentar sangramentos mais profusos, tempo de sangramento prolongado nos traumatismos e nas feridas cirúrgicas.¹

Os exames complementares úteis para o diagnóstico da vWD podem ser divididos em: a) exames de triagem para avaliação inicial de coagulopatias hemorrágicas e, b) exames específicos para confirmação diagnóstica bem como exames discriminatórios que possibilitam a classificação da doença.^{3,6} A contagem de plaquetas é absolutamente normal, uma vez que o defeito se encontra no Fator de von Willebrand.¹

O Tempo de Sangramento (TS) é um teste in vivo para avaliação dos componentes da hemostasia primária (vaso, plaqueta e vWF) e suas interações.

Alterações no valor do TS refletem defeitos quantitativos e qualitativos desses componentes. Cerca de 50% dos pacientes com vWD apresentam prolongamento do TS, sendo o resultado muito variável em pacientes com os tipos 1 e 2 da doença. Esta técnica é pouco sensível e específica, além de ter baixa reprodutibilidade. O método mais utilizado é o de Ivy modificado. Corresponde ao tempo necessário para que o sangramento cesse, após um corte padronizado de 1 mm de profundidade na pele da região anterior do antebraço.

O TTPA depende dos níveis de FVIII e pode estar prolongado na vWD, principalmente nas formas mais graves do tipo 1, no tipo 3 e no tipo 2N. O valor diagnóstico do TTPA é limitado, porque muitos pacientes têm a atividade do FVIII em um nível plasmático suficiente para que o teste seja normal. Deste modo, um valor de TTPA normal não exclui o diagnóstico de vWD.

Os Métodos de filtragem sob alta pressão (“high shear stress”) correspondem a métodos que utilizam um sistema de alto fluxo (Platelet Function Analyzer – PFA-100TM) com forças que se assemelham às presentes em arteríolas. São modelos para avaliação rápida e simples da função plaquetária dependente do vWF. Apresentam maior sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade que o TS in vivo.

A Dosagem de vWF (vWF:Ag) é um método diagnóstico de grande valia. Os níveis plasmáticos de vWF:Ag são influenciados por vários parâmetros fisiológicos, incluindo idade, grupo étnico, hormônios e grupo sanguíneo ABO. Sabe-se que o grupo sanguíneo O pode apresentar, em média, 25% a menos de vWF circulante em relação aos outros grupos. Desta forma, os valores de vWF:Ag considerados normais ocupam uma extensa faixa (40 a 240 UI/dl). Os métodos mais utilizados na detecção de vWF:Ag são imunológicos (radioensaio ou ensaio enzimático), por serem mais sensíveis e precisos. Níveis reduzidos de vWF:Ag estão presentes nas deficiências quantitativas do vWF (vWD tipo 1 e tipo 3), sendo que nas variantes do tipo 2, os níveis podem ser diminuídos ou normais.

A Atividade Cofatora da Ristocetina (vWF:RCO) é utilizada para testar a aglutinação plaquetária dependente do vWF. A ristocetina é um antibiótico glicoproteico que promove a interação entre vWF e GPIIb plaquetária. Ao acrescentar ristocetina, em concentração > 1,0 mg/ml, a uma suspensão de plaquetas normais, fixadas ou não em formol, e plasma do paciente, desencadeia-se um processo de aglutinação plaquetária. Este processo é dependente da

quantidade de vWF:Ag, principalmente de multímeros de alto peso molecular, e de sua afinidade pela GPIb plaquetária. A ligação entre vWF e plaqueta, na presença de baixa concentração de ristocetina, é testada, utilizando-se GPIb plaquetária fixada em placa.

O padrão multimérico do vWF pode ser avaliado por meio de eletroforese em gel de SDS-agarose, na concentração de 1,0 a 1,5% de agarose com polimerização em elevada temperatura. Na vWD tipo 3, nota-se ausência de bandas, ao passo que na vWD tipo 2A os multímeros de alto e intermediário peso molecular não estão presentes e no tipo 2B apenas os multímeros de alto peso molecular não são visualizados. A vWD tipo 1 apresenta uma diminuição global e homogênea, envolvendo multímeros de todos os pesos moleculares, mas a composição multimérica e intensidade das bandas podem também mostrar-se normais.

Os níveis do vWF variam com “stress” e devem ser avaliados mais de uma vez em épocas do ano distintas.

Para o tratamento da deficiência do fator de von Willebrand pode-se utilizar administração endovenosa tanto de desmopressina (DDAVP): 12/12h, com efeito restrito a duas repetições como Concentrados de fator VIII (livres de contaminação virótica) que elimina a necessidade de plasma fresco congelado ou crioprecipitado.^{3,6}

ASPECTOS OBSTÉTRICOS

A literatura internacional e, principalmente, a nacional é muito pobre sobre a associação doença de von Willebrand e ciclo gravídico puerperal

Constatou-se que as gestantes normais, apresentam durante a evolução da gravidez entre outras alterações hematológicas, um aumento significativo do vWF sérico, bem como da maioria dos fatores de coagulação. Essas alterações hematológicas favorecem a melhora temporária da doença em mulheres nesta fase da vida, sem grandes riscos de sangramento ou alteração no TTP.¹

O parto, seja por via vaginal e, principalmente por via abdominal sempre se acompanha de sangramento. Basta lembrar que pela área placentária circulam 500 a 700 ml de sangue por minuto.

Na assistência ao parto é preferível a via vaginal que apresenta menor sangramento, uma vez que na cesárea sangram, além da área placentária, também a ferida da laparotomia e da histerotomia. Isto implica em maior risco de anemia aguda e choque cardiovascular.^{1,7}

Já, segundo Federici e Manucci⁸, no pós-parto imediato e tardio, nas puérperas normais, há o retorno dos níveis séricos de vWF e dos demais fatores de coagulação aos teores normais, o mesmo não se verifica nas portadoras da doença de von Willebrand. Ocorre portanto, nesta fase, aumento do risco de sangramento, sendo necessária a profilaxia endovenosa com DDAVP ou concentrados de fator VIII. Devemos realizar administração cerca de uma hora imediatamente antes do parto e após administrações a cada 12 horas por 4 dias, seguidas de uma administração por dia por mais 7 dias.

No departamento de Obstetrícia do Centro Médica da Universidade de Nova Iorque, não há incentivo algum, pelo contrário, há proscrição de gravidez para mulheres com diagnóstico de von Willebrand por grande risco de hemorragias durante a gestação⁴. Na Universidade de Califórnia em São Francisco (EUA-2002), há relato de um caso bem sucedido de parto vaginal para gestante com vWD tipo 2A com adequado acompanhamento e tratamento hemoterápico⁵. A indicação de cesárea, nesse serviço é obstétrica e não hematológica. A mesma conduta é relatada em estudo francês de pacientes da vWD tipo 3.⁹

Estudo realizado com 184 gestantes, 64 puérperas e 37 mulheres não gestantes com vWD, em Buenos Aires na Argentina, comprovaram que o Fator VIII aumenta nas gestantes em relação às não-gestantes e que retornam aos padrões habituais apenas no puerpério tardio, não desencorajando a gestação para estas pacientes.¹⁰

O tratamento das gestantes com doença de von Willebrand deve ser individualizado e deve ser realizado sempre por equipe constituída por obstetra e hematologista, dependendo de sua gravidade. Quanto maior a gravidade, mais freqüente é a indicação do parto por cesárea para minimizar o risco de hemorragia tanto materno como fetal (hemorragia cerebral no neonato).¹⁰

Lipton (1982) relata dois casos de pacientes que receberam tratamento profilático com transfusão de concentrado de hemácias e de crioprecipitado imediatamente antes do parto e por cerca de quatro dias após o mesmo. Mostrando desta maneira que, independentemente do tipo da doença, o tratamento profilático evita sérias complicações hemorrágicas.¹¹ O relato do caso apresentado revela a importância do diagnóstico pré-natal e profilaxia adequado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duffy TP. Aspectos hematológicos da gravidez. In: Burrow

GN, Ferris TF. Complicações clínicas durante a gravidez. 4ªed. São Paulo: Roca; 1996. Cap.3, p.75-6.

2. Castaman G. Epidemiology and diagnosis of von Willebrand disease. *Haematologica* 2001; 86 (Suppl II):1-9.

3. Mannucci, P. M. Treatment of von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2004; 351:683-94.

4. Burlingame J, McGaraghan A, Kilpatrick S, Hambleton J, Main E, Laros RK, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies affected by von Willebrand disease type 2. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(2):229-30.

5. Budde U, Drewke E, Mainusch K, Schneppenheim R. Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Sem Thromb Haemost* 2002; 28(2):173-89.

6. Sadler JE, Manucci PM, Berntorp E, Bachkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84:160-74.

7. Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, et al. Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(7):647-51

8. Federici AB, Manucci PM. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia* 1999; 5(Suppl2):28-37.

9. Pommier C, Perrin C, Dorne R, De Roissard JP, Arnould P. [Hemoperitoneum and pregnancy in a patient with von Willebrand's disease type 3]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21(5):436-9.

10. Chediak JR, Alban GM, Maxey B. von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:618-24.

11. Lipton RA, Ayromlooi J, Collier BS. Severe von Willebrand's disease during labor and delivery. *JAMA* 1982; 248:1355-7.



Faculdade de Medicina de Sorocaba - PUCSP
Fotografado por: Wilson Marques
Julho/05