

## RELATO DE CASO

# Uso perioperatório do fator VII recombinante ativado em paciente portador de Trombastenia de Glanzmann e refratariedade plaquetária: relato de caso.

Flora Margarida Barra Bisinotto<sup>a,b,\*</sup>, Laura Bisinotto Martins<sup>a,c</sup>,  
Giovane Pires de Camargos<sup>d</sup>, Marcelo de Paula Bianco<sup>e</sup>

<sup>a</sup>CET/SBA Integrado de Uberaba, Uberaba, MG, Brazil

<sup>b</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Disciplina de Anestesiologia, Uberaba, MG, Brazil

<sup>c</sup>Hospital Regional Jose Alencar, Uberaba, MG, Brazil

<sup>d</sup>Universidade de Uberaba, Faculdade de Medicina, Uberaba, MG, Brazil

<sup>e</sup>Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brazil

Received 27 February 2021; accepted 11 September 2021  
Available online xxx

### PALAVRAS-CHAVE:

Cirurgia;  
Prostatectomia;  
Extração dentária;  
Distúrbios;  
Hematológico;  
Recombinante ativado  
fator VII

### RESUMO:

A Trombastenia de Glanzmann (GT) é uma doença genética, que se desenvolve com tendência ao sangramento e é caracterizada pela ausência ou diminuição da agregação plaquetária. O sangramento cirúrgico pode ser difícil de controlar. A transfusão de plaquetas é o principal tratamento, embora possa ocorrer refratariedade. Descrevemos o caso de um paciente com GT e refratariedade plaquetária, que foi submetido à prostatectomia radical e exodontia. O tratamento perioperatório com concentrado de plaquetas por aférese e fator sete recombinante ativado permitiu que os procedimentos fossem realizados sem intercorrências. Discutimos a complexidade do caso e a opção de tratamento.

Publicado pela Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor correspondente

E-mail: florabisinotto@gmail.com (F.M. Bisinotto).

## Introdução

A trombastenia de Glanzmann (TG) é uma doença hemorrágica rara (1:1.000.000), autossômica recessiva, caracterizada pela ausência ou decréscimo da agregação plaquetária, com número e morfologia das plaquetas normais. Foi descrita pela primeira vez por um pediatra suíço, Edward Glanzmann em 1918, como uma “Trombastenia Hereditária Hemorrágica”.<sup>1</sup> A disfunção plaquetária ocorre por uma anormalidade quantitativa e/ou qualitativa das integritas plaquetárias  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (anteriormente conhecidas como glicoproteína - [GP] – IIb-/IIIa), que são receptores na superfície das plaquetas e que mediam a etapa final da agregação plaquetária.<sup>1,2</sup> Clinicamente, a TG manifesta-se por tendência ao sangramento muco-cutâneo ao longo da vida. Hemorragias pós-traumática e pós-operatória podem ser particularmente sérias. Não há tratamento específico. A transfusão de plaquetas é uma medida favorável, mas em muitos pacientes, a eficácia desse tratamento é reduzida devido à aloimunização que pode ocorrer após transfusões repetidas,<sup>1,2</sup> e o uso do fator sete recombinante ativado (rFVIIa) torna-se uma alternativa viável. O caso discutido ilustra o planejamento e manejo perioperatório de um paciente com TG que foi submetido a procedimentos cirúrgicos com potencial hemorrágico. A sua apresentação é importante por ser uma doença rara com conhecimento e manejo perioperatório prejudicados devido à falta de experiência médica e dificuldade de realização de ensaios clínicos randomizados.

## Relato de caso

Paciente de 62 anos, masculino, 85 kg, diagnosticado com TG na infância, foi programado para cirurgia de prostatectomia radical aberta e extração dentária. Apresentava como histórico epistaxes frequentes na infância, quando foi feito o diagnóstico de TG, que evoluiu com gengivorragia e quadro de anemia crônica. Na história familiar, referiu ter duas irmãs com o mesmo diagnóstico. Como antecedente anestésico, foi submetido a cirurgia para fratura de joelho aos doze anos com necessidade de receber transfusões sanguíneas. Há 3 meses, realizou biópsia prostática que complicou com choque hemorrágico, embora tenha recebido preparo com transfusão de plaquetas. Estava em uso de ácido tranexâmico. Exames laboratoriais com série vermelha normal, plaquetas  $176 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$  e coagulograma normal. O preparo para as cirurgias atuais foi feito pelo hematologista e consistiu na administração de uma unidade de aférese de plaquetas e rFVIIa na dosagem de 350 KUI ( $82,0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ambos uma hora antes da cirurgia. E, durante o procedimento cirúrgico, o rFVIIa, na mesma dosagem, a cada duas horas. A monitorização consistiu em oximetria de pulso, cardioscopia, capnografia e pressão arterial invasiva, pela punção da artéria radial. Foi realizada anestesia geral balanceada, com a administração de sevoflurano e remifentanil em bomba de infusão alvo-controlada. A duração dos procedimentos cirúrgicos foi de 4 horas, com sangramento aproximado de 500 ml. Sem intercorrências, o paciente foi

extubado e encaminhado à UTI. Recebeu concentrado de plaquetas a cada 12 horas por 6 dias e o rFVIIa (350 KUI) de 3/3 h no primeiro dia de pós-operatório (PO), de 4/4 h no segundo, 6/6 h no terceiro, 8/8 h no quarto e 12/12 h no quinto PO, e a seguir, o ácido tranexâmico até a alta hospitalar, no sétimo PO. Apresentou como intercorrências hematúria, anemia e reação transfusional às plaquetas.

## Discussão

O caso apresentado ilustra a conduta para prevenção de complicações hemorrágicas no paciente cirúrgico com TG. A transfusão de plaquetas de forma profilática ou terapêutica é o tratamento padrão no perioperatório desses pacientes. Entretanto, transfusões repetidas podem resultar em aloimunização para antígenos leucocitários humanos (HLA) e/ou às GP IIb e IIIa, criando um estado de refratariedade e tornando futuras transfusões ineficazes. Isso aconteceu com o paciente descrito e se mostrou evidente no procedimento de biópsia de próstata, que foi complicado com choque hemorrágico, pois mesmo recebendo profilaxia com plaquetas, ele apresentou refratariedade às mesmas. Assim, o uso do rFVIIa representa uma alternativa para prevenção e tratamento de episódios hemorrágicos durante cirurgias ou outros procedimentos invasivos. Algumas pesquisas sugerem que o uso do rFVIIa pode ser efetivo, sem preocupações em relação à segurança, nos pacientes com TG em ambos os casos, com anticorpos plaquetários e/ou refratariedade plaquetária, e seria a alternativa mais eficaz.<sup>2</sup> No caso descrito, permitiu a realização de dois procedimentos com grande potencial hemorrágico, a prostatectomia radical e a extração dentária. A TG é o distúrbio hereditário mais frequente do complexo receptor integrina  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 das plaquetas. Quando há ativação plaquetária,  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 respondem de dentro para fora a uma sinalização e se transformam do seu estado de repouso para um estado ativo de configuração, necessário para a ligação do fibrinogênio e outras proteínas adesivas.<sup>1,2</sup> Embora a TG seja uma doença rara, ela tem distribuição mundial. As primeiras manifestações são na infância, raramente na adolescência. Em uma análise de 187 pacientes com registro da TG, a idade de manifestação foi antes dos 14 anos em 85%, e a média de idade foi 5,6 anos.<sup>2</sup> O sangramento é principalmente de natureza muco-cutânea, como hematomas fáceis, petéquias e equimoses. Alguns pacientes têm somente hematomas mínimos, outros, hemorragias frequentes potencialmente fatais. O sangramento gengival e as epistaxes são frequentes e podem ser difíceis de controlar com medidas locais e assim, requerer transfusões. A menorragia ocorre em quase todas as meninas, e no parto há risco para hemorragia grave ou mesmo fatal.

Embora, por definição, todos os pacientes com TG apresentem completa ausência de agregação plaquetária, a anormalidade bioquímica subjacente varia de um parente para o outro. Em decorrência dessas diferenças, a doença é classificada em 3 tipos de acordo com os níveis de proteína  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 da membrana plaquetária. Os pacientes com TG são do tipo 1 (0-5% de  $\alpha$ IIb $\beta$ 3), que ocorre em aproximada-

mente 75% dos pacientes; do tipo II (5-20% de  $\alpha$ Ib $\beta$ 3) em 15%; e do tipo III (tipo variante, acima de 20% de  $\alpha$ Ib $\beta$ 3), que são em torno de 10% dos pacientes.<sup>2</sup> O diagnóstico da TG é frequentemente esquecido, uma vez que a condição compartilha características clínicas e laboratoriais comuns com outras doenças plaquetárias. A seleção de exames laboratoriais apropriados é essencial. Uma contagem plaquetária nos limites normais não exclui o diagnóstico da TG, pois os pacientes em geral apresentam valores normais. A série vermelha pode revelar deficiência de ferro. O tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativado são normais. Entretanto, o tempo de sangramento será prolongado, embora deva ser desencorajado como ferramenta diagnóstica, devido à falta de padronização, do trauma do exame e do seu fraco valor preditivo positivo. Há vários exames laboratoriais mais específicos e direcionados, como a agregometria por transmissão de luz, que representa o padrão ouro para diagnóstico da função plaquetária;<sup>3</sup> a análise da função plaquetária (AFP) que é um teste altamente sensível para diagnosticar TG; a citometria de fluxo e a análise molecular dos genes ITG2B e ITGB3. <sup>1</sup> A raridade da TG torna difícil realizar ensaios clínicos controlados. Dessa forma, os relatos de casos permitem que se conheça as melhores opções para o manejo desses pacientes. As opções terapêuticas para tratamento de sangramento nos pacientes com TG são muito limitadas. Os episódios de sangramento podem ser tratados com medidas locais e antifibrinolíticos. A transfusão de plaquetas é o padrão de cuidado se o sangramento não responde a essas medidas conservadoras. É também a profilaxia padrão nos pacientes cirúrgicos, mas estima-se que cerca de 50% dos pacientes desenvolvam anticorpos antiplaquetários,<sup>2</sup> resultando em destruição acelerada das plaquetas e falha das transfusões. Para reduzir esses riscos associados, preferencialmente, deve-se utilizar plaquetas de doador único compatível com antígeno leucocitário (HLA) e plaquetas de aférese com redução de leucócitos, como foi o optado nesse relato. A utilização do rFVIIa representa uma alternativa viável para suprir o problema relacionado à refratariedade plaquetária. O exato mecanismo da ação hemostática do rFVIIa não é conhecido. Sabe-se que o mesmo desempenha um papel fundamental na cascata da coagulação e, realmente, inicia o seu processo. Doses hemostáticas do rFVIIa parecem se ligar na superfície de plaquetas ativadas e assim há um aumento na geração de trombina local e a adesão de plaquetas deficientes em GP IIb e IIIa. Com a promoção de trombina necessária, há a formação de um tampão hemostático de fibrina estável.<sup>1,2</sup> Duman e cols.<sup>4</sup> mostraram um caso de uma criança portadora de TG que apresentou sangramento durante uma adenoidectomia e tratada com rFVIIa satisfatoriamente. Apresentou a diferença em relação ao presente caso de ser utilizado para tratamento e não para profilaxia de evento hemorrágico. Um estudo feito por Poon<sup>5</sup> analisando a eficácia do rFVIIa em pacientes com TG, com ou sem refratariedade plaquetária, cirúrgicos ou não, encontrou a utilização de dose média de 80  $\mu$ g.kg<sup>-1</sup>, em intervalos de 2 horas

para episódios de sangramento e casos cirúrgicos. Embora haja diferença de conduta em relação ao porte cirúrgico, o rFVIIa está indicado tanto em procedimentos menores quanto nos maiores, como o caso descrito. No período pós-operatório, a frequência de administração é reduzida à medida que a hemostasia se apresenta adequada, e o uso de anti-fibrinolíticos pode ser iniciado. A associação destes com o rFVIIa deve ser evitada pelo risco de trombose. Os procedimentos odontológicos representam um risco para esses pacientes, e muitos vezes devem ser feitos em regime hospitalar. Nesse caso, a associação se mostrou compreensível em virtude do risco e do custo elevado para realização dos dois separadamente. O uso do rFVIIa está associado a alguns riscos potenciais como eventos tromboembólicos e reações alérgicas, portanto, os cuidados devem ser tomados seguindo as normas de administração.

## Conclusão

A TG é uma doença rara e pode apresentar um desafio significativo em procedimentos invasivos ou cirúrgicos, devido ao desconhecimento da doença ou à falta de preparo adequado do paciente. O planejamento pela equipe cirúrgica com o hematologista é essencial para se evitar complicações potencialmente fatais. No caso apresentado, a utilização do rFVIIa como alternativa hemostática foi considerada eficaz e com um bom perfil de segurança.

## Conflitos de interesse

Os autores não possuem conflitos de interesse a declarar.

## Declaração de consentimento livre e esclarecido

Consentimento informado escrito foi obtido da paciente para a publicação do presente relato.

## Referências

1. Solh T, Botsford A, Solh M. Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. *J Blood Med.* 2015;6:219-27.
2. Poon MC, Di Minno G, D'Oiron R, et al. New insights into the treatment of Glanzmann thrombasthenia. *Transfus Med Rev.* 2016;30(02):92-9
3. Poon MC, D'Oiron R. Alloimmunization in congenital deficiencies of platelet surface glycoproteins: focus on Glanzmann's thrombasthenia and BernardSoulier's Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(06):604-14.
4. Duman EN, Saylan S, Cekic B. Conduta no perioperatório de paciente pediátrico com trombostenia de Glanzmann durante adenoidectomia. *Rev Bras Anestesiol.* 2012;62:548-53.
5. Poon MC. The use of recombinant activated factor VII in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Thromb Haemost.* 2021;121:332-40.