

## Anestesia em Alterações Genéticas da Coagulação Sanguínea. Doença de Von Willebrand e Deficiência do Fator XIII ‡

Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti ¶

A técnica anestésica de repouso para o organismo foi preconizada por Ferreira e col em 1977, para utilização em pacientes hemofílicos<sup>2</sup>. Basicamente esta técnica procura amparar o organismo, frente à agressão cirúrgica nesta patologia hemorrágica. As diretrizes adotadas pelos autores, no que se refere aos aspectos mecânicos e farmacológico da anestesia foram orientadas para que o anestesiológico colabore com a hemostasia cirúrgica.

Acrescentamos na anestesia em paciente com coagulopatias o cuidado com interações medicamentosas que, alterando a função plaquetária, podem causar manifestações hemorrágicas. Apresentamos nesta informação dois casos de alterações genéticas da coagulação sanguínea: 1) doença de Von Willebrand em paciente submetida a mastectomia radical direita e linfadenectomia; 2) paciente portador de deficiência do Fator XIII, com ferimentos necrosados por coágulos organizados, submetidos a hemostasia e sutura de ferimentos.

A técnica anestésica de repouso para o organismo foi adotada, em ambos os casos, com êxito.

### RELATO DO 1.º CASO

Paciente branca, 49 anos, sexo feminino, nulípara e procedente do Serviço de Hematologia, com história de metrorragia há 17 dias. Era portadora da doença de Von Willebrand, matriculada em outro Serviço onde estava sob tratamento com terapêutica de reposição do Fator VIII, transfusão de glóbulos e sangue total. A anamnese referiu episódio de sangramento pós-trauma, com dificuldade de coagulação, epistaxe, gengivorragia e equimose desde a infância, que vinha melhorando com a idade. Informou que um irmão e uma irmã apresentavam problemas de sangramento e um terceiro havia falecido em consequência de hemorragia. Devido à persistente metrorragia, foi solicitado um exame ginecológico que

acusou a presença de nódulo na mama direita. Nodullectomia e curetagem uterina foram realizadas. O exame anátomo-patológico revelou adenocarcinoma e, instituída a terapêutica hormonal, foi programada a mastectomia radical após cessada a metrorragia.

Na avaliação pré anestésica constatamos: mucosas hipocrômicas, equimoses e sufusões hemorrágicas disseminadas; pulmões e coração clinicamente normais. Dentes em mau estado de conservação e gengivorragia; hepatoesplenomegalia; tireóide aumentada de volume à esquerda. PA 13,3 x 10,6 kPa (100/80 mm Hg). Pulso 80 btm.

Exames complementares: Hemoglobina = 13.4 g %; Hematócrito 41%; Plaquetas 230.000 por mm<sup>3</sup>; TSH 24,1 ng/ml; Captação e Cintilograma da tireóide - captação do I<sup>131</sup> - 2 h 11% D; 24 h 09% D. O cintilograma acusou nódulos frios. Programada a técnica anestésica de repouso para o organismo, procedemos como se segue:

**Pré-Operatório.** Enfatizamos na visita pré-anestésica o amparo psicológico, particularmente importante em pacientes crônicos, os quais, convivendo com a moléstia, têm consciência de sua gravidade. Fármacos anticolinérgicos foram evitados, limitando-nos ao uso de benzodiazepínicos. Do ponto de vista hematológico os níveis do fator deficitário estavam compatíveis com a realização da cirurgia, pela reposição com crioprecipitado. Atenção especial foi dada à cavidade oral, para nos orientar na tubagem endotraqueal sem traumas.

**Per-Operatório.** Conforme referido pelos autores<sup>2</sup> o consumo dos fatores de coagulação encontra-se aumentado na cirurgia, podendo ser prevenido com terapêutica apropriada<sup>10</sup>. Durante todo o ato anestésico cirúrgico esteve presente o hematologista munido de doses suplementares do fator deficitário, para eventual reposição. A indução anestésica foi realizada com benzodiazepínico e droperidol precedendo o uso do tiopental, tendo-se obtido estado de indiferença psicológica, hipomotricidade e ausência de reflexos. A tubagem endotraqueal foi realizada com suavidade após o uso de pequenas doses de succinilcolina em injeção lenta. O relaxamento muscular foi obtido pelo uso de brometo de pancurônio, em doses que teoricamente dispensassem a descurarização. O halotano, particularmente por não aumentar a frequência cardíaca<sup>3</sup> foi o anestésico utilizado. O plano de anestesia obtido permitiu que as condições hemodinâmicas mantivessem próximas do normal. Óxido nítrico a 66% em oxigênio foram usados como veículo do halotano e a ventilação foi controlada pelo ventilador Takaoka - modelo 850/670. O ato anestésico teve a duração de 3 horas e 45 minutos, tendo a paciente um despertar suave, seguindo-se as normas de recuperação de técnica anestésica de repouso para o organismo. A paciente foi encaminhada para o serviço de Hematologia, tendo obtido alta

‡ Trabalho realizado no Serviço de Anestesia do Hospital Brigadeiro - INAMPS, São Paulo, SP

¶ Mestre em Ciências-Farmacologia. Profa. Assistente do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, Anestesiológica credenciada pelo Hospital Brigadeiro - INAMPS, São Paulo, SP

Correspondência para Maria dos Prazeres Barbalho Simonetti Alameda Franca, 1436 apto 161 01422 São Paulo, SP

Recebido em 10 de abril de 1981

Aceito para publicação em 30 de abril de 1981

© 1981, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

após 20 dias.

### RELATO DO 2.º CASO

Paciente branco, 28 anos, sexo masculino, em bom estado geral, procedente do Serviço de Hematologia, com diagnóstico de deficiência do Fator XIII ou de Laki - Lorand. À anamnese referiu problemas hemorrágicos após trauma, com dificuldade de coagulação sanguínea. Na história clínica narrou acidente automobilístico, com ferimentos corto-contusos de pálpebra superior e dorso do nariz, tendo sido atendido num Pronto Socorro, onde ficou 5 dias, devido a profusa hemorragia. Decorridos 45 dias do acidente procurou o Serviço de Hematologia onde foi diagnosticada deficiência do Fator XIII. Medicado com plasma fresco foi encaminhado ao Serviço de Cirurgia Plástica. A técnica anestésica de repouso para o organismo foi adotada, tendo a cirurgia se completado em 1 hora e 30 minutos, da qual contou limpeza de coágulos organizados, remoção de tecido necrótico, hemostasia e sutura dos ferimentos. O pós-operatório transcorreu sem complicações e as lesões cicatrizaram-se em 4 dias, quando obteve alta hospitalar.

### COMENTÁRIOS

A coagulação sanguínea se processa envolvendo fatores de natureza proteica. É de se considerar que estas proteínas sejam passíveis de mutações que podem ocorrer em genes responsáveis pela sua produção<sup>6</sup>. Moléstias hemorrágicas hereditárias foram identificadas decorrentes da atividade reduzida destes fatores. Rapaport<sup>8</sup> classifica os defeitos genéticos da coagulação em: a) mutação que impede a síntese de uma proteína, por exemplo, a falta de síntese do Fator VIII na doença de Von Willebrand; b) mutação que leva a síntese de uma molécula anormal com atividade coagulante prejudicada, como as moléculas anormais do Fator VIII na Hemofilia A. Outras deficiências hereditárias de fatores de coagulação são de ocorrência muito rara<sup>8</sup> como a deficiência do Fator XIII.

### DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Em 1926 o prof Von Willebrand de Helsink observou o caso de uma menina de 5 anos com sangramento grave da mucosa, numa família de 12 crianças onde 10 apresentavam história de sangramento. Como curiosidade foi observado que não era doença ligada ao sexo. Tratava-se de uma doença hemorrágica hereditária que apresenta uma transmissão autossômica dominante e afeta ambos os sexos. Pelo tipo de transmissão é uma das doenças mais frequentes, sendo que na Suécia supera a Hemofilia com incidência de 1:16.000 habitantes<sup>4</sup>. No nosso meio a incidência é desconhecida. Entretanto, Almeida<sup>1</sup> reestudando pacientes hemorrágicos rotulados de hemofílicos A, encontrou verdadeiros portadores de doença de Von Willebrand. Apresenta um denominador comum com a Hemofilia A, a alteração da molécula do Fator VIII. O número de plaquetas é normal porém, a adesividade está prejudicada e nos testes laboratoriais há alteração da agregação. Os sintomas aparecem na infância e, por razões desconhecidas, tendem a diminuir com a idade. A metrorragia é bastante comum e o sangramento pós-parto ocorreu somente em 8 das 22 mulheres que de-

ram a luz, segundo Strauss & Diamond (1963)<sup>9</sup>. Durante a gravidez existe um aumento de Fator VIII e melhoria do quadro clínico<sup>4</sup>. De acordo com a intensidade, localização e duração do sangramento, a doença se classifica em três diferentes formas clínicas: grave, moderada e leve. Devido a gravidade do sangramento, as formas moderada e grave são as mais diagnosticadas porque os pacientes procuram tratamento. A incidência é aparentemente maior em mulheres, face a ocorrência de metrorragia. O tratamento consiste basicamente na correção do nível do Fator VIII ajustando-o em torno de 40%<sup>8</sup>.

### DEFICIÊNCIA DO FATOR XIII

É uma doença hemorrágica extremamente rara, de transmissão autossômica recessiva. Foi descrita por Duckert e col em um menino com severa hemorragia e defeito de cicatrização de ferida, em 1960<sup>11</sup>. É devido a uma deficiência do Fator XIII (Fator estabilizador da fibrina) no plasma e plaquetas. Não é doença ligada ao sexo, estando relacionada à consaguineidade. Clinicamente a deficiência do Fator XIII leva a sangramento do coto umbilical nos primeiros dias de vida. Há ocorrência de equimose, hematoma e sangramento prolongado pós trauma. Devido a deficiente proliferação de fibroblastos decorrente da diminuição de Fator XIII, a cicatrização é anormal. Hemartrose pode ocorrer além de alta incidência de hemorragia cerebral. O aborto espontâneo é prevenível pela terapêutica substitutiva e por vezes a gravidez chega a se completar com transfusões profiláticas<sup>11</sup>. O tratamento consiste na reposição do Fator XIII, sendo que pequenas quantidades são necessárias para a hemostasia, pois a vida média deste fator é de 3 a 6 dias. Transfusões de 2 a 3 ml/kg de plasma induz a hemostasia por um período de 4 semanas<sup>11</sup>.

A cirurgia é uma terapêutica agressiva que aciona o sistema hemostático levando à formação do coágulo. A hemostasia é, por conseguinte, um equilíbrio entre vários sistemas, nos quais participam: a) a função vascular através de mecanismos hormonais e neurogênicos, levando à vasoconstrição; b) função plaquetária que através de uma série de reações chamada metamorfose viscosa é responsável pelo trombo plaquetário. Estes fenômenos ocorrem ao nível de capilares e arteríolas. Nos vasos maiores como veias e artérias, o mecanismo é mais complexo e envolve a participação dos sistemas intrínseco e extrínseco, representados pelos fatores plasmáticos. A atividade destes fatores obedece a um mecanismo enzimático, segundo hipótese proposta em 1964 por McFarlane e col, a teoria enzimática em cascata. No seu estágio final a ativação do Fator XIII torna a fibrina insolúvel (coágulo).

O repouso do organismo pela técnica de Ferreira e col resulta das propriedades farmacológicas dos agentes anestésicos, protegendo-o no seu mecanismo de compensação, pelo bloqueio do sistema nervoso autônomo simpático. Nos pacientes portadores de coagulopatias é de todo desejável que os níveis de catecolaminas não sejam aumentados com prejuízo para a hemostasia. As associações entre benzodiazepínicos, droperidol, tiopental e halotano, asseguram a estabilidade cardiovascular mantendo o débito, a frequência cardíaca e a pressão arterial e diminuem as necessidades metabólicas<sup>3</sup>. O brometo de pancurônio usado em nossos casos foi escolhido por não

determinar alterações cardio circulatórias<sup>7</sup>.

Em ambas as patologias, a gravidez é de alto risco, embora os níveis dos fatores estejam aumentados<sup>4, 5</sup>. Entretanto, não se deve descartar a possibilidade de ocorrer hemorragia imprevista espontânea ou secundária a um traumatismo, requerendo um estudo cuidadoso nas pacientes com alterações da coagulação e com antecedentes familiares de coagulopatias antes que ocorra a gestação<sup>5</sup>. O Fator XIII se constituiu em interessante exceção, pois seus níveis diminuem durante a gravidez de 50 a 70% do normal<sup>5</sup>.

No que tange às interações medicamentosas, menção especial deve ser feita ao uso dos substitutos do plasma, analgésicos e dilatadores coronarianos. A doença de Von Willebrand apresenta como característica uma disfunção

plaquetária quanto a aglutinação e laboratorialmente foi observado defeitos na agregação, responsáveis pelo prolongado tempo de sangramento nos seus portadores<sup>8</sup>. Esse grupo de fármacos promove interações com o processo de coagulação sanguínea. É de uso rotineiro expansores plasmáticos em situações de hipovolemia, dextran 40 e haemacel. Estas soluções diminuem a adesividade plaquetária, promovendo tendência ao aumento do sangramento<sup>3, 8</sup>. Raciocínio idêntico é válido para analgésico como ácido acetilsalicílico (Aspirina) e vasodilatadores coronarianos como o dipiridamol (Persantin) que alterando a função plaquetária predispõe ao sangramento<sup>3, 8</sup>. Recomenda-se a abstenção destas substâncias vários dias antes da cirurgia e no pós-operatório.

AGRADECIMENTO: Ao Dr Masami Katayama, meus agradecimentos pela supervisão na composição deste trabalho.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida T V – Contribuição para o estudo da Doença de Von Willebrand e Variantes. Análise de 41 membros de 18 famílias. Tese apresentada para o Concurso de Livre-Docência na Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1979.
2. Ferreira A A, Cangiani L M, Vanetti L F A, Ferreira A A, Arcifa S – Anestesia e o Paciente Hemofílico. Rev Bras Anest 27: 467 - 474, 1977.
3. Goodman L S, Gilman A G – The Pharmacological Basis of Therapeutic. New York, Macmillan Publishing Co, Inc 84, 91, 95, 153, 173, 1209, 1975.
4. Guerra C C – Coagulação na prática médica. São Paulo. Editora Manole Ltda., 34, 85, 1979.
5. Levin J, Algazy K M – Trastornos hematológicos. In: Complicaciones Médicas durante el Embarazo. Burrow G N, Ferris T F. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana S A, 531, 1977.
6. Maspes V – Hematologia. In Clínica Médica Propedeutica e Fisiopatologica. Marcondes. Sustowich e Ramos. Rio de Janeiro. Editora Guanabara-Koogan, 427, 1976.
7. Nicoletti R L, Soares Pereira M S, Oliveira M P R, Hamamura J – Utilização Clínica do Brometo de Pancurônio (Pavulon). Rev Bras Anest 21: 309 - 313, 1971.
8. Rapaport S I – Introdução à Hematologia. São Paulo. Editora Harper & Row do Brasil Ltda., 297, 299, 303, 1978.
9. Strauss H S, Diamond L K – Elevation of Factor VIII (antihemophilic factor) during pregnancy in normal persons and in a patient with Von Willebrands disease. N Engl J Med 269: 1251 - 1259, 1963.
10. Weiss, H J – Disorders of hemostasis-congenital disorders of uncertain pathogenesis. In: Hematology. Williams W J, Beutler E, Erslev A J, Rundles R W. New York, Mc Graw Hill, Inc 1434, 1977.
11. Williams W J – Congenital deficiency of factor XIII (fibrin-stabilizing-factor). In: Hematology. Williams W J, Beutler E, Erslev A J, Rundles R W. New York, Mc Graw Hill Inc 1431 - 1433, 1977.

### AVALIAÇÃO DE UM NOVO BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR (ATRACÚRIO) NO HOMEM ANESTESIADO

*O atracúrio é um potente bloqueador neuromuscular adespolarizante. Utilizado no homem em doses de 0,6 e 0,3 mg/kg, promove condições para intubação traqueal dentro de 1 e 2 minutos, respectivamente.*

*A presente observação, realizada em 62 pacientes, teve os seguintes resultados: 1 - grande dissociação entre dose efetiva para o bloqueio neuromuscular e dose capaz de causar efeitos cardiovasculares; 2 - a recuperação da paralisia é 2 a 5 vezes mais rápida do que com outros bloqueadores neuromusculares adespolarizantes (doses de 0,3 a 0,6 mg/kg promovem relaxamento por 15 a 45 minutos); 3 - pode-se obter rápida recuperação do bloqueio sem auxílio de neostigmina; não obstante, esta droga pode reverter rapidamente a paralisia, inclusive após o bloqueio neuromuscular completo; 4 - não há indicação de efeitos cumulativos da droga; 5 - sua inativação parece ser independente das funções renal e hepática bem como da atividade de pseudocolinesterase plasmática. Duas vias foram aventadas para a inativação: hidrólise enzimática e decomposição não-enzimática tipo Hoffman, altamente dependente do pH, mais intensa ao pH = 7,6 do que ao pH = 6,9.*

*(Payne J P, Hughes R - Evaluation of atracurium in anaesthetized man. Br J Anaesth 53: 45 - 54, 1981).*

*COMENTÁRIO: Estas primeiras observações clínicas sobre o atracúrio indicam sua utilidade como agente bloqueador neuromuscular em cirurgias de curta duração onde há necessidade de intubação traqueal e/ou de relaxamento muscular. Aparentemente a droga é desprovida dos efeitos colaterais da succinilcolina, também usada com a mesma finalidade. São necessárias observações mais extensas antes de se firmar um juízo completo sobre o bloqueador. (Nocite J R)*