

# Conduta no Perioperatório de Paciente Pediátrico com Trombastenia de Glanzmann Durante Adenoidectomia

Erdem Nail Duman <sup>1</sup>, Sedat Saylan <sup>2</sup>, Bahanur Cekic <sup>3</sup>

**Resumo:** Duman EN, Saylan S, Cekic B – Conduta no Perioperatório de Paciente Pediátrico com Trombastenia de Glanzmann Durante Adenoidectomia.

**Justificativa e objetivos:** Trombastenia de Glanzmann (TG) é uma doença autossômica recessivamente hereditária das plaquetas. Não há nenhum tratamento específico. A transfusão de plaquetas é atualmente o tratamento padrão quando o sangramento não responde a medidas locais e/ou a medicamentos antifibrinolíticos, podendo, entretanto, resultar em aloimunização. O fator VII recombinante ativado (rFVIIa) pode ser usado para evitar a transfusão recorrente de plaquetas.

**Relato de caso:** Apresentamos um tratamento precoce com dose baixa de rFVIIa associada à transfusão de plaquetas em um caso pediátrico (cinco anos de idade), com diagnóstico de TG e apresentando sangramento prolongado durante adenoidectomia eletiva. Uma dose total de 1.200 mg (60 µg.kg<sup>-1</sup>) de rFVIIa obteve sucesso em estancar o sangramento, o que pode ser aceito como uma dose baixa.

**Conclusões:** Relatos de casos podem encorajar o uso de tratamento precoce com baixas doses de rFVIIa em hemorragias graves que não estacam a despeito da transfusão de plaquetas e na prevenção de sangramento em procedimentos cirúrgicos em pacientes com TG. Estudos adicionais são necessários para definir a dose mínima eficaz. Portanto, as tentativas para determinar a dose eficaz mais baixa desse composto devem ser incentivadas considerando o resultado deste caso em face de restrições financeiras no sistema de saúde.

**Unitermos:** CIRURGIA, Otorrinolaringológica; DOENÇAS, Hematológica; Fator VII Ativado.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INTRODUÇÃO

A trombastenia de Glanzmann (TG) é uma doença autossômica recessiva hereditária das plaquetas causada pela deficiência ou anomalia da glicoproteína (GP) IIb e/ou IIIa da membrana das plaquetas <sup>1</sup>. Essa é uma doença rara no contexto global, mas é relativamente mais comum em populações nas quais os casamentos consanguíneos são frequentes <sup>1</sup>. Em 1918, um pediatra suíço chamado Glanzmann descreveu pela primeira vez um grupo de pacientes com contagem de plaquetas normal, mas com retração do coágulo prejudicada e tempo de sangramento prolongado <sup>1</sup>. As manifestações clínicas incluem epistaxe espontânea, sangramento gengival, equimoses fáceis, púrpura, menorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria, hematoma muscular e hemorragia traumática ou pós-operatória com uma contagem normal de plaquetas <sup>1,2</sup>. Não há tratamento específico. Quando o san-

gramento não responde a medidas locais e/ou a medicamentos antifibrinolíticos, a transfusão de plaquetas é o tratamento habitual na atualidade. No entanto, o desenvolvimento de refratariedade das plaquetas devido à aloimunização à GP (IIb-IIIa e/ou HLA) pode ocorrer como um problema comum após repetidas transfusões de plaquetas <sup>2</sup>. Os produtos derivados do sangue também acarretam outros riscos, incluindo infecções <sup>2</sup>. O fator VII (rFVIIa) recombinante ativado pode ser usado para evitar a transfusão recorrente de plaquetas, reduzindo a exposição aos riscos associados, e para estancar o sangramento que não responde a repetidas transfusões de plaquetas <sup>1,3,4</sup>. Em uma grande pesquisa internacional, o tratamento com rFVIIa mostrou ser eficaz em 94% dos procedimentos cirúrgicos e 75% dos episódios de sangramento avaliados <sup>2</sup>. Além disso, recomenda-se que o tratamento seja administrado o mais precocemente possível. Almeida e col. <sup>5</sup> relataram que respostas consideradas boas ou excelentes foram observadas em 71% dos sangramentos tratados dentro de 12 horas do início, mas em apenas 18% daqueles tratados após 12 horas.

Apresentamos um caso pediátrico com GT que apresentou sangramento prolongado durante a realização de adenoidectomia eletiva e no qual uma dose baixa de rFVIIa foi administrada precocemente em adição à transfusão de plaquetas.

## RELATO DE CASO

Um menino de cinco anos de idade, cujos pais eram consanguíneos, foi encaminhado ao “Departamento Cirúrgico de Otorrinolaringologia” de nosso hospital com o diagnóstico de

Recebido do Departamento de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Técnica de Karadeniz, Turquia.

1. Médico, Professor Adjunto, Universidade Técnica de Karadeniz, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia, Turquia

2. Médico, Anestesiologista do Hospital Estadual, Turquia

3. Médico, Professor Assistente, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Departamento de Anestesiologia, Turquia

Submetido em 15 de agosto de 2011.

Aprovado em 15 de dezembro de 2011.

Correspondência para:

Dr. Erdem N. Duman, Prof. Assoc.

Karadeniz Technical University

Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology

TR-61080 Trabzon, Turquia

E-mail: dumanen@gmail.com

GT e queixas de ronco, tonsilofaringite recorrente, episódios de apneia do sono e respiração pela boca ao dormir. Devido a essas queixas, adenotonsilectomia foi planejada. O paciente fora diagnosticado com GT há dois anos, subsequente ao desenvolvimento de hemorragias nasais e equimoses. Na primeira internação, exames laboratoriais revelaram PT (16,3 segundos), TTPa (29,2 segundos) e INR: 1,31 normais. Ele teve um tempo de sangramento prolongado superior a 15 minutos e contagem normal de plaquetas ( $270 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ). O diagnóstico de GT foi estabelecido pela ausência de agregação de plaquetas em resposta a ADP, colágeno, epinefrina e ristocetina.

Os resultados laboratoriais pré-operatórios do paciente foram os seguintes: tempo prolongado de hemorragia (> 15 minutos) com contagem normal de plaquetas ( $282 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ), níveis normais de PT (14,4 s) e TTPa (28,5 s) e INR 1,15. O nível de hemoglobina foi de  $9,9 \text{ g} \cdot dL^{-1}$ . Ele estava recebendo suplementação de ferro para anemia nos últimos cinco meses. Devido a um problema na análise de citometria de fluxo, não foi possível verificar se o paciente tinha aloanticorpos para plaquetas Gp IIb/IIIa. Ele recebeu concentrado de plaquetas na dose de  $10 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$  30 minutos antes da cirurgia. Duas cânulas de 20G foram introduzidas nas veias do antebraço. A indução da anestesia foi realizada com tiopental, fentanil e atracúrio, seguida de intubação orotraqueal. A anestesia foi mantida com oxigênio, óxido nítrico e sevoflurano. O sangramento da ferida cirúrgica não estancou após a adenoidectomia, portanto, a amigdalectomia foi abandonada. O sangramento não pode ser estancado dentro de uma hora com a transfusão de  $10 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$  de plaquetas e  $7 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  de glóbulos vermelhos. A perda sanguínea chegou a 270 cc; o nível de hemoglobina era de  $8,8 \text{ g} \cdot dL^{-1}$ , e a contagem de plaquetas de  $256 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , PT 14,2 s, TTPa 28,1 s. A opção de aplicar ácido tranexâmico e plasma fresco congelado não estava disponível naquele momento. Apenas a opção de rFVIIa (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) em uma dose total de  $1.200 \mu\text{g}$  ( $60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) estava disponível, de modo que esse tratamento foi administrado em três minutos. O sangramento parou em dez minutos após a aplicação de rFVIIa; a operação foi encerrada e o paciente extubado. O paciente foi transferido para a unidade de recuperação pós-anestesia e monitorado por três horas. Os hemogramas repetidos indicaram  $8,4 \text{ g} \cdot dL^{-1}$  para hemoglobina e  $292 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  para contagem de plaquetas. Devido à anemia do paciente, transfusão de eritrócitos ( $5 \text{ cc} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) foi realizada. Ele recebeu alta no terceiro dia pós-operatório e não teve mais complicações.

## DISCUSSÃO

TG é uma doença rara e suas manifestações clínicas são similares a outros distúrbios da função plaquetária. A transfusão de plaquetas é o tratamento habitual para hemorragia grave e suporte cirúrgico nesses pacientes. No entanto, repetidas transfusões de plaquetas podem resultar em aloimunização, o que torna as transfusões subsequentes ineficazes<sup>1</sup>. A hemostasia tem início pela formação de um complexo entre

o fator tecidual e o fator VII ativado após trauma ou lesão. Há relato de que o rFVIIa pode induzir hemostasia via ligação à superfície de plaquetas ativadas para ativar diretamente os fatores IX e X, independente do fator tecidual, e, assim, aumentar a produção de trombina na ausência de FVIII e FIX.

Na literatura, foi demonstrado que rFVIIa é um tratamento alternativo para sangramento e suporte cirúrgico com menos efeito adverso<sup>1-4</sup>. O primeiro uso documentado de rFVIIa ocorreu em 1988 em um paciente com hemofilia. Em uma série retrospectiva de casos cirúrgicos relatada por O'Connell e col.<sup>6</sup> uma ampla variação de  $15-180 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  rFVIIa foi usada para hemorragia maciça. Em 1996, Tengborn e Petruson relataram pela primeira vez o uso bem-sucedido de rFVIIa para o tratamento da epistaxe grave em um menino de 2 anos de idade com TG que não respondeu ao tratamento conservador<sup>7</sup>. Depois desse relato, rFVIIa foi usado por outros pesquisadores para episódios hemorrágicos ou cirurgia em pacientes com TG, com ou sem aloanticorpos para plaquetas Gp IIb/IIIa ou complexo HLA<sup>1,3,4,8,9</sup>. Pela primeira vez na literatura, nós também usamos o rFVIIa para tratar paciente pediátrico com TG submetido à adenoidectomia. Em uma grande pesquisa internacional, o tratamento com rFVIIa mostrou ser eficaz em 94% dos procedimentos cirúrgicos e 75% dos episódios de sangramento avaliados<sup>2</sup>. Além disso, recomenda-se que o tratamento deve ser administrado o mais precocemente possível: Almeida e col.<sup>5</sup> relataram que respostas consideradas boas ou excelentes foram observadas em 71% dos sangramentos tratados dentro de 12 horas do início, mas em apenas 18% daqueles tratados após 12 horas.

A dose e o intervalo ideais ainda não foram determinados para o uso de rFVIIa em pacientes com TG. Os protocolos de tratamento relatados são bastante heterogêneos no que diz respeito às doses, duração e métodos de administração e tratamentos associados<sup>9</sup>. Atualmente, a relação entre as doses de rFVIIa, a explosão de trombina crucial para a formação de coágulo estável e os reais níveis sanguíneos mensuráveis de FVII ainda não são conhecidos. Embora o nível mínimo de rFVIIa necessário para manter a hemostase não seja conhecido, a dose padrão recomendada é de  $90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (variação de  $80-120 \mu\text{g}$ ) em intervalos de duas horas (pelo menos três doses)<sup>10</sup>. No entanto, a utilização de uma dose baixa como  $67 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  foi relatada em uma revisão sobre o uso intraoperatório do rFVIIa<sup>11</sup>. Em um relato sobre o uso de rFVIIa em pacientes com trauma, doses de  $60-100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  foram usadas<sup>12</sup>.

Em um estudo realizado por Almeida e col.<sup>5</sup>, uma dose única de  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  foi administrada em episódios hemorrágicos de duas crianças com TG e devido à excelente resposta elas não precisaram de dose de manutenção<sup>5</sup>. Nós também conseguimos manter uma hemostase adequada com o uso precoce de uma única dose baixa de rFVIIa ( $60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) junto com a transfusão pré-operatória de plaquetas em nosso paciente com TG. O uso de rFVIIa em uma única dose de  $70 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  no tratamento de hemorragia pós-operatória não controlada em um paciente com trombose venosa profunda também foi eficaz<sup>13</sup>. Além disso, em um caso de hepatec-

tomia total com grave hemorragia não-responsiva à transfusão de plaquetas, uma dose única de 90 µg.kg<sup>-1</sup> de rFVIIa foi utilizada com sucesso<sup>14</sup>. Várias análises sugerem que o tratamento precoce com rFVIIa é particularmente benéfico, resultando em melhores taxas de sucesso com doses mais baixas<sup>5,15</sup>.

Como mencionado por Poon e col.<sup>4</sup> muitos dos episódios de hemorragia não recidivam na ausência de doses de manutenção. É possível que em pacientes com sistemas normais de coagulação do plasma, quando o tampão primário de plaquetas é formado para estancar a hemorragia, um coágulo permanente seja prontamente formado pela deposição de fibrina e estabilização. No entanto, doses de manutenção podem ser necessárias em casos de hemorragias graves, pós-traumáticas e gastrointestinais.

Em resumo, embora este único relato de caso não seja suficiente para uma tomada de decisão precisa sobre o uso do rFVIIa em pacientes com TG em estado hemorrágico, e seja difícil realizar estudos clínicos randomizados em uma condição rara como o TG, tais relatos de caso podem encorajar o uso de tratamento precoce com baixas doses de rFVIIa em hemorragias graves que não estacam a despeito da transfusão de plaquetas e para prevenir sangramento em procedimentos cirúrgicos nesses pacientes. Além disso, esse tratamento pode ajudar a reduzir a exposição aos riscos após repetidas infusões de plaquetas. Contudo, estudos adicionais são necessários e as tentativas para definir a dose mínima eficaz desse composto tão caro devem ser incentivadas pelo resultado deste caso na condição de restrições financeiras no sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Nair S, Ghosh K, Kulkarni B et al. – Glanzmann's thrombasthenia: updated. *Platelets*, 2002;13:387-393.
- Poon M-C, d'Oiron R, von Depka M et al. – Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost*, 2004;2:1096-1103.
- Erduran E, Aksoy A, Zaman D – The use of recombinant FVIIa in a patient with Glanzmann thrombasthenia with uncontrolled bleeding after tonsillectomy. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009;20(3):215-217.
- Poon M-C, Demers C, Jobin F et al. – Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood*, 1999;94(11):3951-3953.
- Almeida AM, Khair K, Hann I et al. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *Br J Haematol*, 2003;121(3):477-481.
- O'Connell NM, Perry DJ, Hodgson AJ et al. – Recombinant FVIIa in the management of uncontrolled hemorrhage. *Transfusion*, 2003;43(12):1711-1716.
- Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost*, 1996;5(6): 981-982.
- Uzunlar HI, Eroglu A, Senel AC et al. – A patient with Glanzmann's thrombasthenia for emergent abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004;99:1258-1260.
- Coppola A, Tufano A, Cimino E et al. – Recombinant factor VIIa in a patient with Glanzmann's thrombasthenia undergoing gynecological surgery: open issues in light of successful treatment. *Thromb Haemost*, 2004; 92:1450-1452.
- Novo Nordisk. Disponível em: [http://www.novonordisk.com/therapy\_areas/haemostasis/hcp/product\_info/novoseven/treatment\_areas/glanzmanns\_thrombasthenia.asp] [Acessado em March 2011].
- De Gasperi A. – Intraoperative use of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Minerva Anestesiol*, 2006;72(6):489-494.
- Chiara O, Cimbanassi S, Brioschi PR et al. – Treatment of critical bleeding in trauma patients. *Minerva Anestesiol*, 2006;72(6):383-387.
- Marson F, Farnia A, Callegher L et al. – Use of recombinant activated factor VII (rFVIIa-NovoSeven) in the treatment of uncontrolled post-surgical hemorrhage in a patient with deep venous thrombosis and caval filter. A case report. *Minerva Anestesiol*, 2006;72(7-8):675-682.
- Cozzi P, Chiumello D, Tubiolo D et al. – Total hepatectomy, recombinant activated factor VII and rescue liver transplantation. *Minerva Anestesiol*. 2010;76(7):550-553.
- Lusher JM – Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product. *Eur J Haematol*, 1998;63(Suppl):7-10.

---

**Resumen:** Duman EN, Saylan S, Cekic B – Conducta en el Periooperatorio de Paciente Pediátrico con Trombastenia de Glanzmann Durante la Adenoidectomía.

**Justificativa y objetivos:** La Trombastenia de Glanzmann (TG) es una enfermedad autosómica recesivamente hereditaria de las plaquetas. No hay ningún tratamiento específico. La transfusión de plaquetas es hoy por hoy, el tratamiento estándar cuando el sangramiento no responde a medidas locales y/o a medicamentos antifibrinolíticos, pudiendo sin embargo, resultar en una aloimmunización. El factor VII recombinante activado (rFVIIa) puede ser usado para evitar la transfusión recurrente de plaquetas.

**Relato de caso:** Presentamos aquí un rápido tratamiento con una dosis baja de rFVIIa asociada a la transfusión de plaquetas en un caso pediátrico (5 años de edad), con diagnóstico de TG y presentando un sangramiento prolongado durante la adenoidectomía electiva. Una dosis total de 1.200 mg (60 µg.kg<sup>-1</sup>) de rFVIIa tuvo éxito al estancar el sangramiento, lo que puede aceptarse como una dosis baja.

**Conclusiones:** Relatos de casos pueden estimular el uso de tratamiento rápido con bajas dosis de rFVIIa en las hemorragias graves que no estancan, pese a la transfusión de plaquetas y a la prevención de sangramiento en los procedimientos quirúrgicos en pacientes con TG. Sin embargo, estudios adicionales se hacen necesarios para definir la dosis mínima eficaz. Por tanto, los intentos para determinar la dosis eficaz más baja de un compuesto tan caro deben ser incentivados debido al resultado de este caso cuando existan restricciones financieras en el sistema de Sanidad.

**Descriptor:** CIRUGÍA, Otorrinolaringología; ENFERMIDAD, Hematológica; Factor VII Activado.