

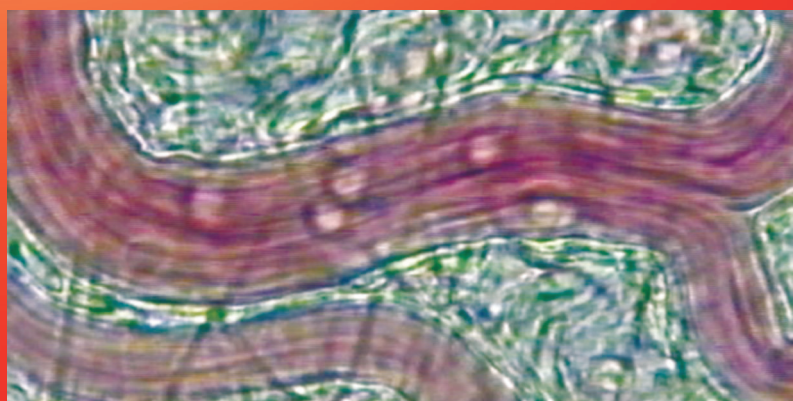


publicação semestral

Janeiro-Junho

vol. 35 n.º 1 2020

BSPHM



www.hemorreologia.com

Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

BOLETIM

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Bulletin of the Portuguese Society of Hemorheology and Microcirculation

Editor Principal/Editor-in-Chief: Ana S. Silva-Herdade **Editor Associado/Associated Editor:** Alberto Escalda **Conselho Editorial Internacional/International Editorial Board:** PORTUGAL: J. M. Braz Nogueira, Victor Oliveira, Luís Mendes Pedro, Fausto J. Pinto, João Martins e Silva, Carlota Saldanha
OUTROS PAÍSES: Friedrich Jung (Alemanha), Jean-Frederic Brun (França), Greet Schmid-Schoenbein (EUA), Nadia Antonova (Bulgária), Thomas Korff (Alemanha) **Coordenador Editorial:** Carlota Saldanha.

Vol. 35 n.º 1 Janeiro-Junho 2020

Sumário / Summary

NOTA DE ABERTURA / EDITORIAL

- Parabéns à SPHM 3
Carlota Saldanha

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

- Diagnóstico laboratorial da doença de von Willebrand e da síndrome de von Willebrand adquirida – Guia de Bolso 5
Laboratory diagnosis of the von Willebrand disease and the acquired von Willebrand syndrome – Pocket Guide
Maria Manuel Campos, Assistente Hospitalar Graduada de Imuno-hemoterapia
- Retratos Gráficos dos Portugueses – Atitudes e Valores dos Portugueses, importantes em tempo de COVID-19 12
R Rui Brites

NOTÍCIAS / NEWS AND INFORMATION

17

Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação

Presidentes Honorário: Prof.^a Doutora Carlota Saldanha e Prof. Doutor João Martins e Silva

ÓRGÃOS SOCIAIS DA SPHM / BOARDS (2020-2022)

Direção

Presidente

Prof.^a Doutora Ana Santos Silva-Herdade

Vice-Presidente

Prof. Doutor Flávio Reis

Secretário-Geral

Doutor Paulo Farber

Tesoureiro

Dr. António Messias

Secretários-Adjuntos

Prof.^a Doutora Alice Santos Silva

Prof. Doutor Alberto Escalda

Dr. Luís Sargento

Assembleia Geral

Presidente

Prof. Doutor Carlos Moreira

Secretários

Doutora Patrícia Napoleão

Prof. Doutor Victor Oliveira

Secretários Suplentes

Dr. Paulo Ferreira da Silva

Dr.^a Sandra Hilário

Conselho Fiscal

Presidente

Prof. Doutor Luís Mendes Pedro

Vogais

Dr. Joaquim Canelas

Dr.^a Maria Helena Baptista Manso Ribeiro

Comissão de Delegados / Committee of Delegates

Prof. Doutor Henrique Rosário

Prof.^a Doutora Dulce Brito

Dr.^a Maria João Queiroz

CONSELHO CIENTÍFICO / SCIENTIFIC COUNCIL AND CONSELHO HONORÁRIO / HONORARY COUNCIL

Conselho Científico / Scientific Council

Àkos Koller (Hungria)

Alexei Muravyov (Rússia)

António Vaz Carneiro (Portugal)

Beat Imhof (Suíça)

Christian Lehmann (Alemanha)

David Lominadze (EUA)

Eliete Bouskela (Brasil)

Fausto Pinto (Portugal)

Friedrich Jung (Alemanha)

Gealdine Clough (UK)

Gerard B. Nash (UK)

Gregório Caimi (Itália)

J. Braz Nogueira (Portugal)

J. Fernandes e Fernandes (Portugal)

Jean Frederic Brun (França)

Kalman Toth (Hungria)

Marco Rossi (Itália)

Max Hardeman (Holanda)

Michael Rampling (UK)

Michael Simmonds (Austrália)

Nadia Antonova (Bulgária)

Philippe Connes (França)

Sayon Roy (EUA)

Walther Reinhart (Suíça)

Conselho Honorário / Honorary Council

A. M. Ehrly (Alemanha)

Carlos Ribeiro (Portugal)

Fausto Pinto (Portugal)

Fernando Lacerda Nobre (Portugal)

Helbert J. Meiselman (EUA)

Helena Saldanha (Portugal)

Herbert Lipowsky (EUA)

João Morais (Portugal)

J.M.G. Toscano Rico (Portugal)

Jean François Stoltz (França)

John Edward Tooke (UK)

Luís Providência (Portugal)

LuisTeixeira Diniz (Portugal)

Manuel Carrageta (Portugal)

Mário Andreia (Portugal)

Michel Boisseau (França)

Políbio Serra e Silva (Portugal)

Rafael Ferreira (Portugal)

Ricardo Seabra Gomes (Portugal)

Sayon Roy (EUA)

Yukihide Isogai (Japão)

FILIAÇÃO INTERNACIONAL

European Society For Clinical Hemorrhology European Society For Microcirculation

Referência da capa: Vénula pós-capilar (diâmetro aproximado: 30 mm) de rede microvascular em mesentério de rato (*Rattus norvegicus*), observada por microscopia intravital de transluminação. No interior do vaso sanguíneo visualizam-se leucócitos a interagir com a parede vascular. Imagem obtida por Henrique Sobral do Rosário (Instituto de Biopatologia Química – Prof.^a Doutora Carlota Saldanha, Faculdade de Medicina de Lisboa; Unidade de Biopatologia Vascular, Instituto de Medicina Molecular)

Esta publicação **NÃO FOI SUBSIDIADA DESDE 2018 PELA: FCT: Fundação para a Ciência e Tecnologia** (Ministério da Educação e Ciência – Portugal), ao abrigo do: **Apoio do Programa Operacional Ciência, Tecnologia, Inovação do Quadro Comunitário de Apoio III.**

Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação • Editor Principal: Ana S. Silva-Herdade • **N.º de registo na ERC:** 111795 • **Depósito Legal:** 30 525/89 • **ISSN:** 2182-6005 • **Periodicidade:** Semestral • **Proprietário:** Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, a/c Instituto de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa • **Secretariado:** Av. Prof. Egas Moniz 1649-028 Lisboa • **Editora:** Publicações Ciência e Vida, Lda. • **E-mail:** pub@cienciaevida.pt • **Estatuto Editorial:** <http://www.hemorreologia.com/index.php/pt/estatutos-e-regulamentos/estatuto-editorial>.

PARABÉNS À SPHM

A Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) está de parabéns pela renovação que ocorreu neste ano de 2020. Os associados participaram na votação da lista proponente composta maioritariamente nos seus corpos dirigentes por gerações jovens. Esta viragem de página na história da SPHM trará necessariamente outra dinâmica à inovação, ao desenvolvimento e à difusão do conhecimento da hemorreologia e da microcirculação. Todos e cada um dos eleitos em conjunto estão motivados, atentos e aptos a contribuir com perguntas e propostas de estudos a fim de obter soluções que respondam às múltiplas patologias incuráveis e outras impostas por mudanças imprevisíveis ao ser humano.

O leque de objetivos gerais e específicos e as metas a alcançar serão brevemente divulgados pela nova Presidente, a Professora Doutora Ana Silva-Herdade.

Tenho o privilégio de escrever este editorial porque aguardámos pela abertura da sede da SPHM, para realizar a Assembleia Geral no modo presencial tradicional. Tal realização continua impossibilitada porque, como todos sabem a sede da SPHM está no Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL). A FMUL continua encerrada enquanto as condições sanitárias não forem restabelecidas, ou seja, termine o perigo de contágio da Covid-19.

Até hoje o contributo dos parâmetros hemorreológicos para a compreensão dos mecanismos da hemóstase, da inflamação e da microcirculação têm sido objeto de estudos solicitados ou por nós e ou pela comunidade de investigadores das áreas da oftalmologia, da hipertensão, da gastroenterologia, da neurologia, da medicina interna, da hematologia, da reumatologia e da medicina vascular nos vários territórios, da cirurgia geral e da medicina dos cuidados intensivos.

Um novo parâmetro hemorreológico do eritrócito designado em português por monóxido de azoto (NO) vulgo “óxido nítrico” (do inglês nitric oxide) foi estudado nas patologias acima referidas e ainda em experimentação animal e “in vitro”.

A quantificação de parâmetros hemodinâmicos na microcirculação sublingual efetuada em doentes com sepsis permitiu a verificação da evolução durante a permanência na unidade de cuidados intensivos e a obtenção de associações com os valores dos parâmetros hemorreológicos.

A Presidente da SPHM, Ana Herdade-Silva recém-eleita, é a perita em Portugal e na Península Ibérica que tem publicações na área da microcirculação em associação com a hemorreologia em estados de inflamação, de coagulação de doença metabólica e de hipertensão, utilizando diferentes setores corporais em modelo animal.

Um dos “atores” influente na microcirculação para a oxigenação corporal é o eritrócito ou glóbulo vermelho.

A pandemia, resultante da contaminação pela Covid-19 (SARS-CoV-2 Virus), deste ano 2020 tem provado que origina na maioria dos casos graves muitas mortes por destruição dos alvéolos pulmonares dos contaminados quando submetidos a ventiladores. Será de admitir que o endotélio vascular pulmonar esteja disfuncional e os glóbulos vermelhos afetados pelo vírus. Foi provado que o vírus

SARS-CoV-2 entra no glóbulo vermelho pela proteína membranar banda3*. Naturalmente que a função de oxigenação/desoxigenação do eritrócito é afetada. A diminuta desoxigenação, a par de inflamação generalizada presentes na microcirculação conduzem, em casos de ocorrência de outras morbidades, à mortalidade.

Avalanches de estudos e publicações inconclusivas e ou denunciadas como inconsistentes são conhecidas e esperadas porque a corrida para colmatar a pandemia e retomar a normalidade da saúde criam ansiedade.

Carlota Saldanha
Presidente da SPHM entre 1997 e 15 junho de 2020

*Ao fim de inúmeros estudos efetuados e publicados globalmente
somos tentados a perguntar, quem influencia quem,
ou quem é influenciado por quem?*

* Irena Cosic ,Drasko Cosic and Ivan Loncarevic RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus. *Appl. Sci.* 2020, 10(11), 4053; <https://doi.org/10.3390/app10114053> (registering DOI) – 11 Jun 2020

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND E DA SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA – GUIA DE BOLSO

LABORATORY DIAGNOSIS OF THE VON WILLEBRAND DISEASE AND THE ACQUIRED VON WILLEBRAND SYNDROME – POCKET GUIDE

Maria Manuel Campos, Assistente Hospitalar Graduada de Imuno-hemoterapia¹

RESUMO

Procedeu-se a uma breve revisão da doença de von Willebrand e da síndrome de von Willebrand adquirida, incluindo a classificação e estudos laboratoriais determinantes para o diagnóstico, que foram inseridos num algoritmo. A suspeição clínica fundada em manifestações hemorrágicas (história pessoal e familiar) é o pilar da investigação, contribuindo o laboratório para despiste, confirmação, caracterização em termos de diagnóstico e monitorização terapêutica. As abordagens sobre profilaxia e tratamento não estão contidas neste guia, focado em etapas de estratégia diagnóstica no âmbito do laboratório clínico e na solicitação de outros estudos para laboratórios de referência. As recomendações emanadas pelas sociedades científicas são fundamentais na avaliação de manifestações hemorrágicas, despiste analítico criterioso e em situações especiais.

Termos-chave: doença de von Willebrand, síndrome de von Willebrand adquirida, classificação da doença de von Willebrand, algoritmo diagnóstico

ABSTRACT

A brief review of von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome was carried out, including the classification and relevant laboratory assays for the diagnosis, which were inserted in an algorithm. Clinical suspicion based on bleeding manifestations (personal and family history) is the mainstay of the investigation, with the laboratory contributing to screening, confirmation, characterization in terms of diagnosis and therapeutic monitoring. The approaches to prophylaxis and treatment are not contained in this guide, which focuses on diagnostic strategy steps within the scope of the clinical laboratory and on requesting further assays for reference laboratories. The recommendations issued by scientific societies are crucial in the assessment of hemorrhagic manifestations, careful analytical screening and in special situations.

Keywords: von Willebrand disease, acquired von Willebrand syndrome, von Willebrand disease classification, diagnostic algorithm

¹ Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE – Lisboa, Portugal. Email para contacto: maria.campos5@chlc.min-saude.pt

GUIA DE BOLSO (*POCKET GUIDE*)

I. METODOLOGIA DE PESQUISA PARA ELABORAÇÃO DO GUIA

A presente revisão narrativa enquadra conceitos, consensos, recursos e planejamento, desenvolvidos ao longo das últimas duas décadas, sobre a abordagem da Doença de von Willebrand (DvW) e da Síndrome de von Willebrand Adquirida (SvWA), referentes sobretudo às recomendações no âmbito do diagnóstico laboratorial. O fluxograma criado para orientação metodológica derivou dos estudos e limiares analíticos atualmente adotados.

As fontes bibliográficas consultadas e não citadas provêm de documentos de sociedades científicas – International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), British Society for Haematology (BSH) e American Society of Hematology (ASH) e de informação constante em dois *websites* (www.wfh.org e www.vwf.group.shef.ac.uk/) estando implícitas no texto. As fontes bibliográficas consultadas e citadas (referências) constituem um suporte direto e elucidativo de conteúdos específicos.

II. CARACTERIZAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DvW

Caracterização:

A prevalência da DvW na população é de 0,01% a 1%¹ e encontra-se estimada em 1:10000 indivíduos com manifestações hemorrágicas significativas². A DvW é a coagulopatia hereditária mais comum na população geral, afetando ambos os sexos e com larga distribuição etária³.

O fator de von Willebrand (FvW) é uma glicoproteína multimérica presente no plasma, no subendotélio e em grânulos de armazenamento das células endoteliais (corpos de Weibel-Palade) e a nível dos megacariócitos e plaquetas (grânulos α)¹.

O FvW revela-se fundamental na adesão plaquetária através da GPIb nos locais de lesão vascular, participando também na agregação plaquetária, além de ser a proteína de transporte do fator VIII. As deficiências quantitativas resultam de

alterações da biossíntese, secreção e/ou *clearance*. Existem também deficiências funcionais ou qualitativas^{1,2}.

O gene do FvW (*FVW*) encontra-se localizado no braço curto do cromossoma 12; a transmissão tem geralmente caráter autossômico dominante para os tipos 1 e 2, sendo o padrão autossômico recessivo para o tipo 3². O FvW é produzido nas células endoteliais e megacariócitos, como um prepropeptídeo de 2813 aminoácidos¹ e a molécula madura tem 2050 aminoácidos²; os complexos de FvW apresentam-se como protômeros (dímeros) e multímeros que contêm mais de 40 subunidades². As pontes dissulfeto, a multimerização e a glicosilação são aspetos da biossíntese. De referir que os autofagossomas intervêm no processo de exocitose do FvW a partir dos corpos de Weibel-Palade. As mutações dos resíduos de cisteína afetam a formação, a secreção e a eliminação do FvW¹.

A secreção do FvW requer a posterior clivagem pela metaloprotease ADAMTS13 no plasma^{2,4}. A semivida do FvW endógeno varia entre 4,2 e 26 horas, dependendo fundamentalmente do grupo sanguíneo ABO: é maior (cerca de 25%) em indivíduos não-O comparativamente aos do grupo O^{1,5}. Os macrófagos são as principais células implicadas na eliminação do FvW, mas os hepatócitos também contribuem; o processo de endocitose é mediado pelo recetor da lipoproteína de baixa densidade LRP1 e pelo recetor de Ashwell¹.

Classificação:

Existem 3 tipos de DvW e as manifestações hemorrágicas são predominantemente mucocutâneas, podendo ocorrer hemartroses e hematomas no tipo 3^{2,6}.

A classificação mais recente da ISTH foi publicada em 2006⁴, dividindo a DvW deste modo^{2,4,6}:

- Tipo 1: Deficiência quantitativa parcial do FvW
- Tipo 2: Deficiência qualitativa (funcional) – 2A, 2B, 2M e 2N
- Tipo 3: Deficiência quantitativa total (ou quase) do FvW.

Quadros 1-3. Classificação da Doença de von Willebrand em 3 tipos^{3-6,7}

Quadro 1: DvW tipo 1
<ul style="list-style-type: none"> • Corresponde a 70% – 80% dos casos • Tipo mais comum de DvW • Transmissão AD • Deficiência do FvW é ligeira a moderada • FvW:Ag e FVIII:C estão proporcionalmente reduzidos

Quadro 2: DvW tipo 2
<ul style="list-style-type: none"> • Corresponde a 20% dos casos • Frequência dos subtipos: 2A > 2N > 2M (população europeia) • Transmissão AD nos tipos 2A (por vezes, AR), 2B e 2M • Transmissão AR no tipo 2N • Manifestações clínicas ligeiras a moderadas

Quadro 3: DvW tipo 3
<ul style="list-style-type: none"> • Corresponde a <5% dos casos • Forma mais rara de DvW • Transmissão AR • Manifestações clínicas graves • Níveis muito reduzidos ou indetectáveis de FvW:Ag (<5%) e FVIII:C (<10%) • Alguns indivíduos (5-10%) desenvolvem aloanticorpos (inibidores) anti-FvW

Quadros 4-12. Classificação da Doença de von Willebrand em tipos e respectivos subtipos^{2,4-7}

Quadro 4: DvW tipo 1
Deficiência parcial do FvW com estrutura normal (todos os multímeros estão presentes mas em quantidades reduzidas).

Quadro 5: DvW tipo 1C (Vicenza)
Quantificação do FvWpp e razão FvWpp/FvW:Ag são úteis na caracterização de situações com eliminação aumentada do FvW e níveis consequentemente baixos; razão FvWpp/FvW:Ag >2,2 na DvW tipo 1C. Devido à <i>clearance</i> acelerada do FvW, estão presentes multímeros de <i>ultra</i> alto peso molecular, pois a ADAMTS13 não tem capacidade de clivar todo o FvW libertado.

Quadro 6: DvW tipo 2
Deficiência qualitativa do FvW com FvW:Ag normal ou diminuído e com atividade diminuída ou muito diminuída.

Quadro 7: DvW tipo 2A
Redução/ ausência dos multímeros de alto e intermédio peso molecular, ocorrendo diminuição da ligação do FvW à GPIb e da adesão plaquetária.

Quadro 8: DvW tipo 2B
Ausência de multímeros de alto peso molecular; mutações com “ganho de função” que promovem a produção de FvW com afinidade aumentada pela GPIb; RIPA-LD aumentada.

Quadro 9: DvW tipo plaquetário
Ausência de multímeros de alto peso molecular; mutações a nível do gene <i>GPIBA</i> que codifica o recetor GPIb α (afinidade aumentada para o FvW); RIPA-LD aumentada.

Quadro 10: DvW tipo 2M
Todos os multímeros do FvW estão presentes, mas com defeito intrínseco; mutação com “perda de função” e diminuição da afinidade de ligação à GPIb e da adesão plaquetária.

Quadro 11: DvW tipo 2N
Todos os multímeros do FvW estão presentes; mutações com diminuição acentuada da afinidade do FvW pelo FVIII.

Quadro 12: DvW tipo 3
Deficiência total ou quase total dos multímeros do FvW.

A DvW tipo plaquetário (Pseudo-DvW) encontra-se no Quadro 9, embora não represente uma alteração da molécula do FvW²; é possível o diagnóstico diferencial com DvW tipo 2B⁵.

III. MULTÍMEROS E GENÉTICA

Análise dos multímeros e estudo genético:

A. Eletroforese em gel de agarose:

Permite a análise da estrutura do FvW, demonstrando a migração diferencial dos diversos multímeros do FvW. O padrão multimérico normal apresenta uma série de bandas divididas em grupos de baixo, intermédio e alto peso molecular. É possível

identificar tipos em que estão presentes todos multímeros (1, 2M e 2N), em que faltam os multímeros de alto e intermédio peso molecular (2A) e em que faltam os multímeros de alto peso molecular (2B e tipo plaquetário). No tipo 3, ocorre uma redução relevante ou ausência de todos os multímeros do FvW^{2,5}.

B. Biologia molecular:

Pode ser útil para diferenciar DvW tipo 2N de Hemofilia A, DvW tipo 2B de Pseudo-DvW (DvW tipo plaquetário) e na DvW tipo 3 é útil para aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal²⁻⁶. No tipo 2M, pode ser importante para confirmar o diagnóstico^{2,3}.

IV. NÍVEIS BAIXOS DE FvW

Em doentes com níveis de FvW de 30-50 UI/dL, mas com história hemorrágica, foi proposta a expressão “FvW baixo” em vez de serem considerados como DvW tipo 1³⁻⁵. Esta distinção é controversa porque os níveis de FvW variam com ciclo menstrual, *stress*, inflamação e comorbilidades. Outro aspeto relevante é que a partir dos 50 anos, ocorre um acréscimo de 20 UI/dL por década. Uma pessoa com o diagnóstico de DvW no passado pode ter doseamentos normais, quando atingir uma idade mais avançada⁴.

V. SITUAÇÕES ADQUIRIDAS QUE SIMULAM A DvW:

A SvWA apresenta uma prevalência estimada de 0,04% e afeta ambos os sexos; o diagnóstico é mais frequente em indivíduos na década dos 60 anos de idade⁸.

A SvWA pode ser dividida, em termos etiopatogénicos, nos seguintes grupos^{5,7,8,9,10}:

1 – Induzida por anticorpos

- Doenças autoimunes (lupus eritematoso sistémico)
- Doenças linfoproliferativas (MGUS, mieloma múltiplo, macroglobulinémia de Waldenström, linfomas)

- A ligação dos autoanticorpos ao FvW resulta na formação de complexos imunes e eliminação excessiva dos multímeros do FvW

2 – Adsorção a células neoplásicas e plaquetas

- Doenças mieloproliferativas (trombocitémia essencial, policitémia vera, leucemia mielóide crónica e mielofibrose primária) e tumor de Wilms
- Doenças linfoproliferativas (mieloma múltiplo)

3 – Aumento da tensão de cisalhamento e da proteólise

- Doenças cardiovasculares (estenose aórtica, dispositivo circulatório mecânico ventricular esquerdo, defeitos septais e próteses valvulares cardíacas disfuncionais) devido à perda dos multímeros de alto peso molecular
- Proteólise aumentada em doenças (diabetes *mel-litus*, urémia, pancreatite, cirrose hepática e leucemia) e por ação de fármacos (ciprofloxacina, griseofulvina, ácido valproico)

4 – Diminuição da síntese do FvW

- Hipotireoidismo

5 – Alterações da libertação do FvW a nível das células endoteliais

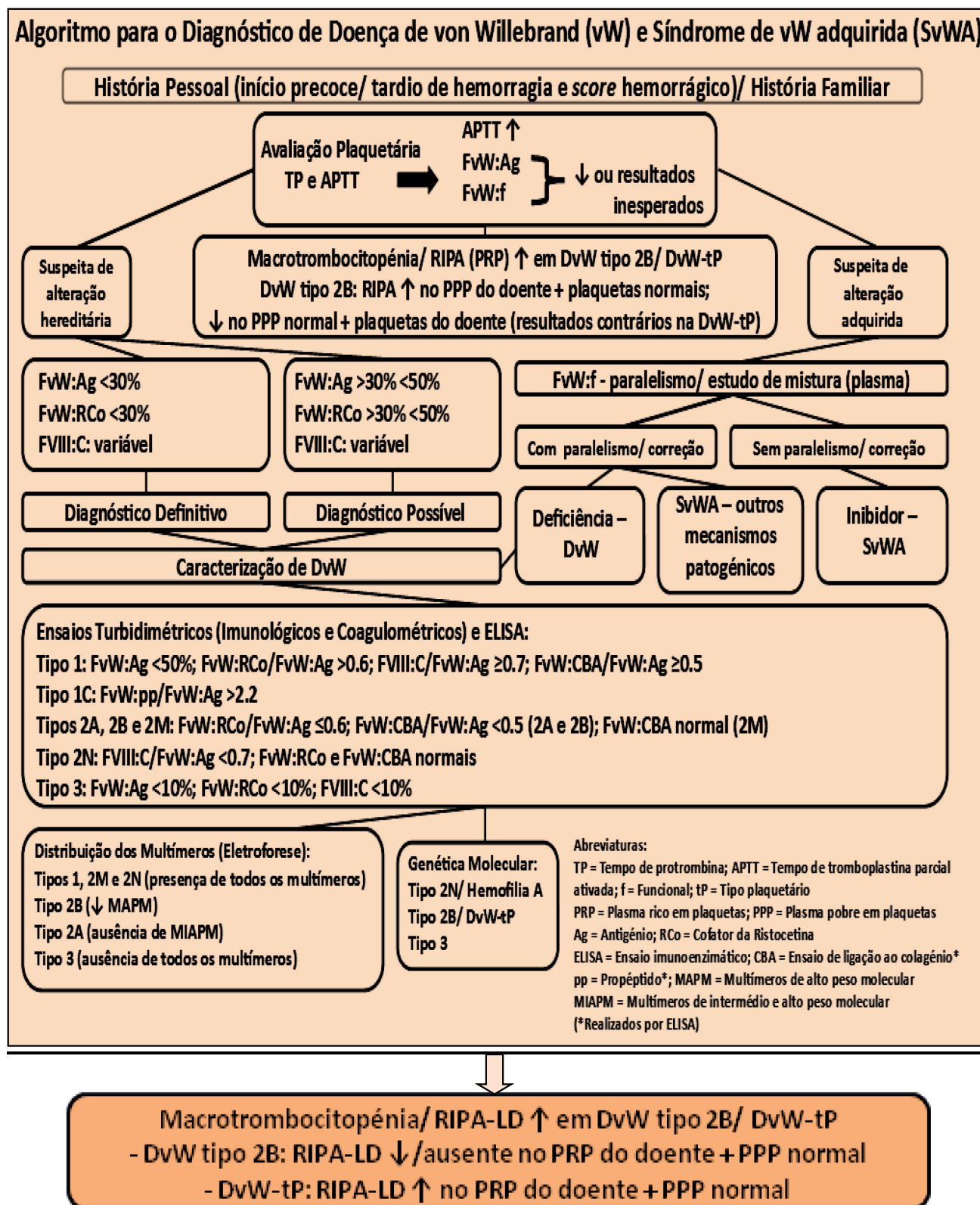
- Defeitos de libertação das reservas endoteliais/ Consumo de reservas (infusão de concentrações elevadas de FVIII recombinante em doentes com hemofilia A).

Em termos laboratoriais, na SvWA verificam-se doseamentos diminuídos de FVIII:C e FvW:Ag, FvW:RCo e FvW:CB muito diminuídos, RIPA-LD diminuída, multímeros de alto peso molecular diminuídos ou ausentes e elevação dos níveis de FvWpp^{5,8-10}.

Os estudos para despiste de autoanticorpos (não neutralizantes) contra o FvW podem ter interesse, sobretudo através de ELISA^{8,9}. Quanto aos estudos de mistura do APTT (ou realizados para o FvW:RCo), podem eventualmente evidenciar inibidor (autoanticorpos neutralizantes), apenas numa minoria dos casos^{8,9}; o teste de paralelismo do FvW:RCo (imunoturbidimetria) pode também demonstrar a presença de inibidor contra o FvW¹¹.

VI. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE DvW E SvWA

Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico laboratorial de DvW e SvWA e adaptação da RIPA-LD na diferenciação entre DvW tipo 2B e DvW-tP³⁻¹⁰.



Algoritmo modificado e acrescentado a partir de publicação científica (2016), resultante de colaboração interinstitucional¹¹. Equivalência entre as unidades % (algoritmo) e UI/dL (texto).

VII. COMENTÁRIOS FINAIS

A avaliação das manifestações hemorrágicas é a etapa inicial, permitindo obter uma pontuação (*score*) quanto a essa caracterização e fazer uma predição terapêutica^{2,6,7}.

Em 2010, uma ferramenta de avaliação da discrasia – *bleeding assessment tool* (BAT) – foi aprovada pela ISTH, incluindo um questionário padronizado para obtenção da história, a partir do qual deriva o índice sumativo da gravidade hemorrágica global, designado por *bleeding score*¹².

A DvW tipo plaquetário está relacionada com alteração a nível da GPIIb e não da molécula do FvW; os doseamentos de FVIII são normais^{2,3,5}.

Outro aspeto a destacar é que, na DvW tipo 1, a maioria dos doentes tem mutações *missense* autossómicas dominantes com penetrância incompleta e expressão variável⁶.

É imperativo não excluir a DvW tipo 1 em crianças com idade inferior a 6 meses⁵.

O estabelecimento do diagnóstico de DvW deverá ser consolidado com resultados obtidos em, pelo menos, duas ocasiões³.

Doentes com o mesmo tipo de DvW e atividade semelhante do FvW podem ter um fenotipo hemorrágico variável (heterogéneo)⁶.

A correlação entre genotipo e fenotipo, num coorte de doentes portugueses com diferentes tipos de DvW, foi realizada através de um método recente de sequenciação genómica, com identificação de mais de 60 mutações, incluindo algumas não descritas previamente; foi também possível o diagnóstico diferencial entre DvW 2B e tipo plaquetário, síndrome de Bernard-Soulier e DvW 2B e hemofilia A ligeira e DvW 2N¹³.

Apesar da classificação da ISTH propor níveis de FvW:Ag e FvW:RCo inferiores a 5 UI/dL para a DvW tipo 3, por vezes são ligeiramente superiores a esse limiar (<10 UI/dL)^{6,11}.

Em indivíduos com DvW tipo 1C verifica-se um valor muito baixo de FvW:Ag, contudo está presente o FvWpp, enquanto na DvW tipo 3, o FvWpp é ≤5 UI/dL^{4,6}.

Embora não contempladas neste trabalho, importa destacar algumas situações específicas em termos de abordagem, tais como gravidez e período peri-parto,

intervenções cirúrgicas e dentárias, menorragia e hemorragia digestiva, aloanticorpos contra o FvW, duração (longo prazo) da profilaxia com concentrados de FVIII/FvW e, ainda, a terapia genética (em fase de ensaios pré-clínicos)^{3,5,6,12}.

VIII. SIGLAS E ACRÓNIMOS USADOS E NÃO DESIGNADOS, COMPLEMENTARES ÀS ABREVIATURAS DO ALGORITMO (redundantes e em destaque, nalguns casos, devido ao contexto)

Sigla / Acrónimo	Designação
AD	Autossómica dominante
ADAMTS13	Desintegrina e metaloprotease com domínio trombospondina tipo 1, membro 13
AR	Autossómica recessiva
FVIII:C	Fator VIII: Coagulante
FvW:Ag	FvW: Antígeno
FvW:CB	FvW: Ligação ao colagénio (FvW:CBA no algoritmo)
FvWpp	Propéptido do FvW
FvW:RCo	FvW: Cofator da ristocetina
GP	Glicoproteína
MGUS	Gamapatia monoclonal de significado indeterminado
RIPA-LD	Agregação plaquetária induzida pela ristocetina (baixa dose)

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. *Blood* 2015;125(13):2019-28.
- Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;125(13):2029-37.
- Keeney S, Goodeve A. Diagnosis and management of von Willebrand disease in the United Kingdom. *Ann Blood* 2018;3:29 (pages 1-11).
- Leebeek FWG, Susen S. Von Willebrand disease: clinical conundrums. *Haemophilia* 2018;24(Suppl.6):37-43.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2014;167:453-65. doi:10.1111/bjh.13064.

6. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2019;187:418-30. doi:10.1111/bjh.16186.
7. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med* 2011;13(5):365-76.
8. Charlebois J, Rivard G-E, St-Louis J. Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transf Apher Sci* 2018;57:721-3.
9. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011;117(25):6777-85.
10. João C. Doença de von Willebrand. *RSPMI* 2001;8(1):28-36.
11. Campos MM, Pishchanskyy V, Carriço F, Marques MJ, Ribeiro ME, Araújo T. von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome – A diagnostic algorithm. *Haematologica* 2016;101(S1):711. doi:10.13140/RG.2.1.3374.5528.
12. Rodeghiero F. Von Willebrand disease: Pathogenesis and management. *Thromb Res* 2013;131(Suppl.1):S47-S50.
13. Fidalgo T, Salvado R, Corrales I, Pinto SC, Borrás N, Oliveira A et al. Genotype-phenotype correlation in a cohort of Portuguese patients comprising the entire spectrum of VWD types: impact of NGS. *Thromb Haemost* 2016;116(1):17-31. doi:10.1160/TH15-07-0604.

RETRATOS GRÁFICOS DOS PORTUGUESES

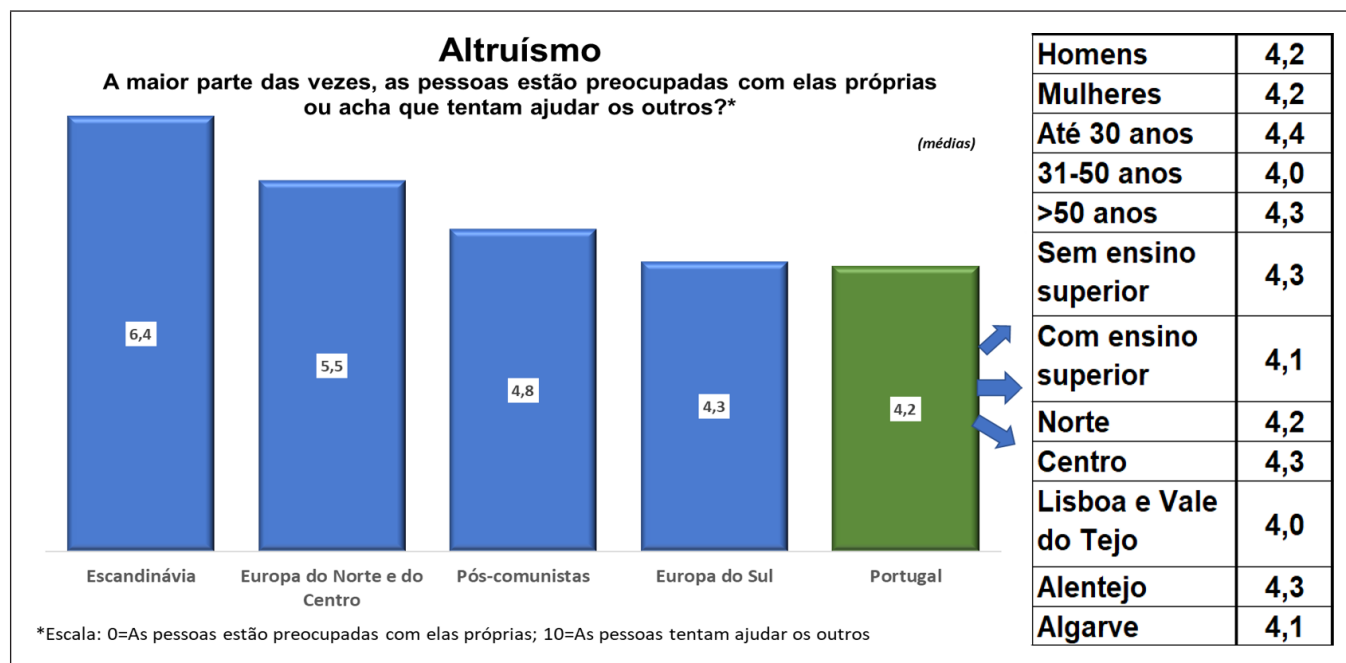
Atitudes e Valores dos Portugueses, importantes em tempo de COVID-19

R Rui Brites*

A série que intitulei “Retratos Gráficos dos Portugueses”** tem como fonte os dados de inquéritos vários, com destaque especial para o *European Social Survey*. Os meus comentários são minimalistas, pois a intenção é que os leitores façam a sua interpretação e, como é sabido, uma imagem vale por mil palavras.

Neste “retrato”, a informação disponível resume-se às seguintes dimensões:

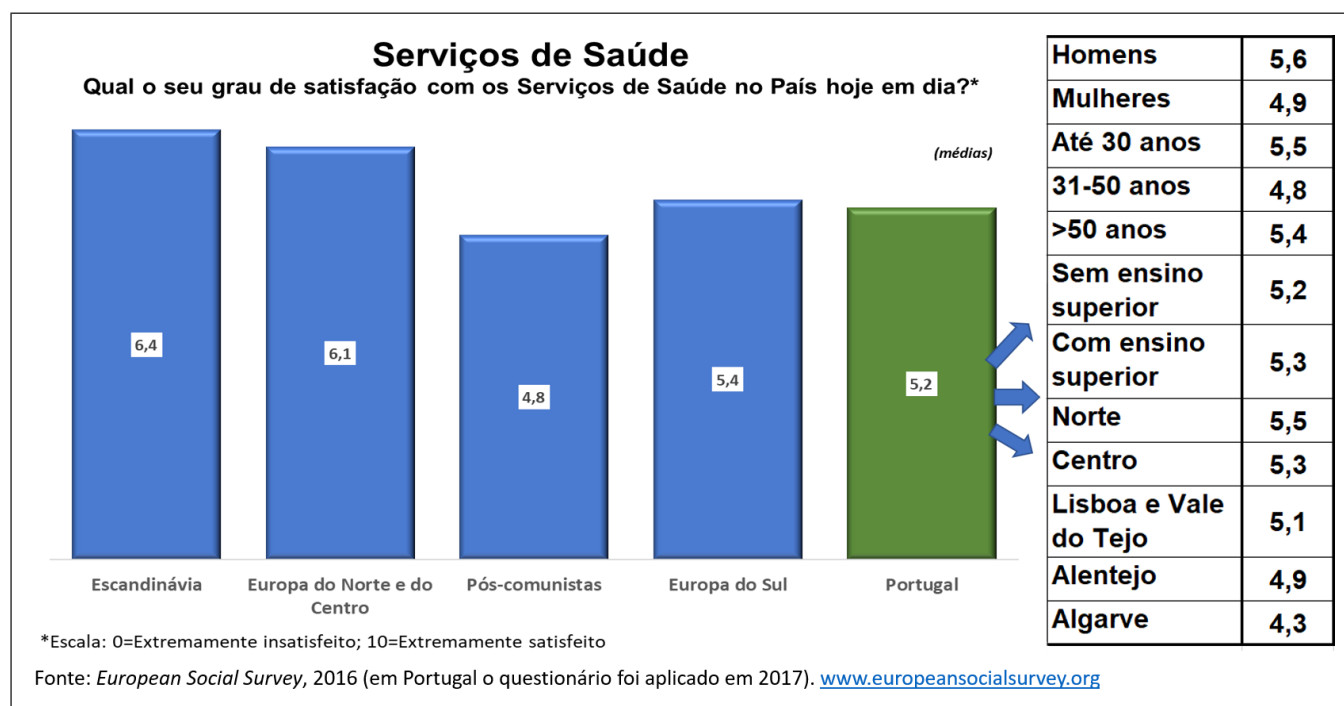
- Confiança no altruísmo dos outros
- Satisfação com os Serviços de Saúde
- Preocupação com o Bem-estar dos outros
- Planear o futuro
- Optimismo
- Resiliência
- Tempo com a família



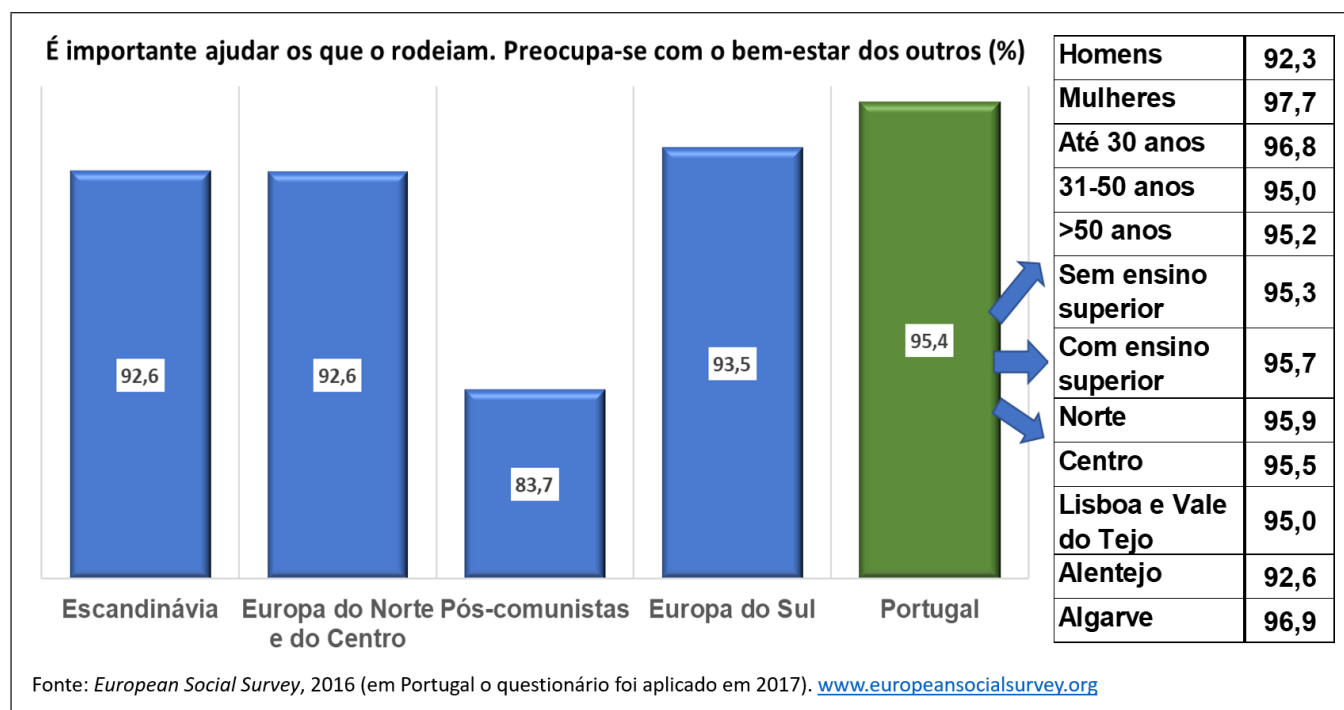
Os portugueses desconfiam do altruísmo dos outros. Desconfiam mais os que têm entre 31 e 50 anos, os mais escolarizados e os que residem em Lisboa e Vale do Tejo.

* Sociólogo e Professor universitário. Docente do ISEG-UL. (rui.brites@outlook.com)

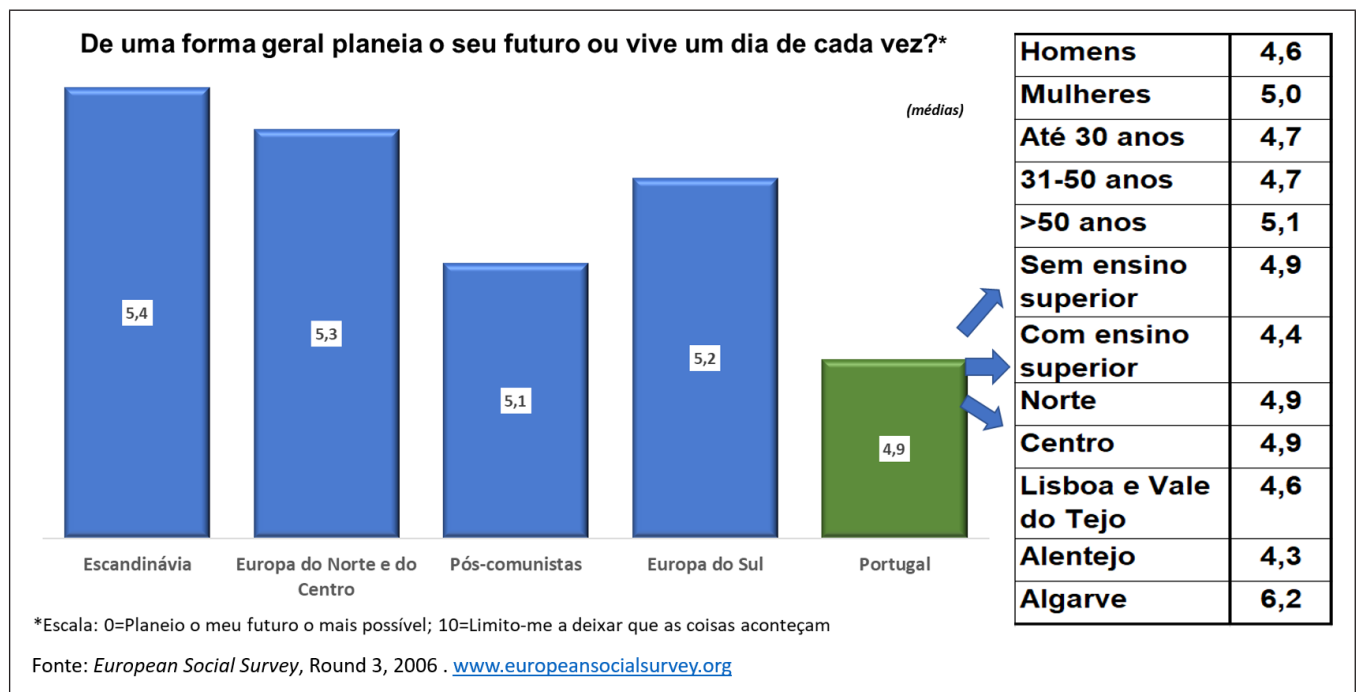
** Retratos disponíveis: Bem-Estar subjectivo, Confiança Política, Confiança Social, Os Portugueses e a Política: <https://iseg.academia.edu/RuiBrites>



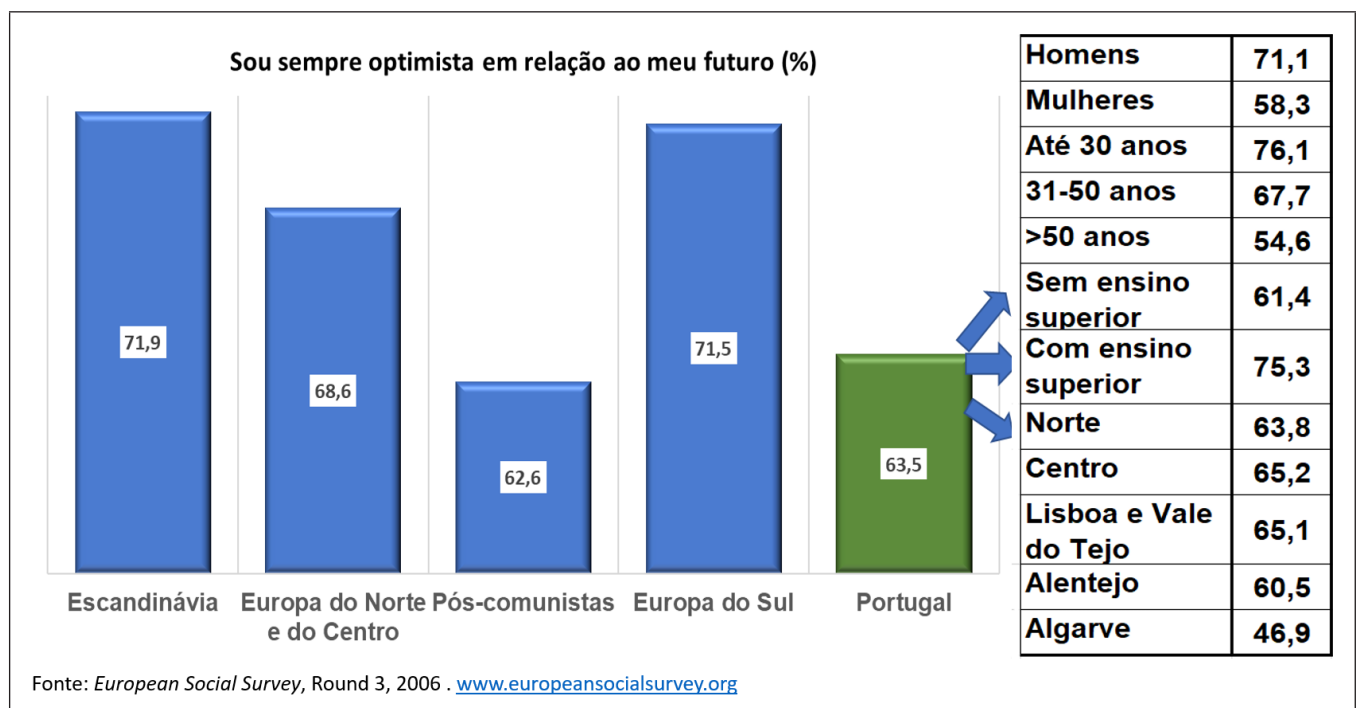
Os portugueses estão moderadamente satisfeitos com os Serviços de Saúde. Mais os homens, os mais novos, os mais escolarizados e os que residem no Norte.



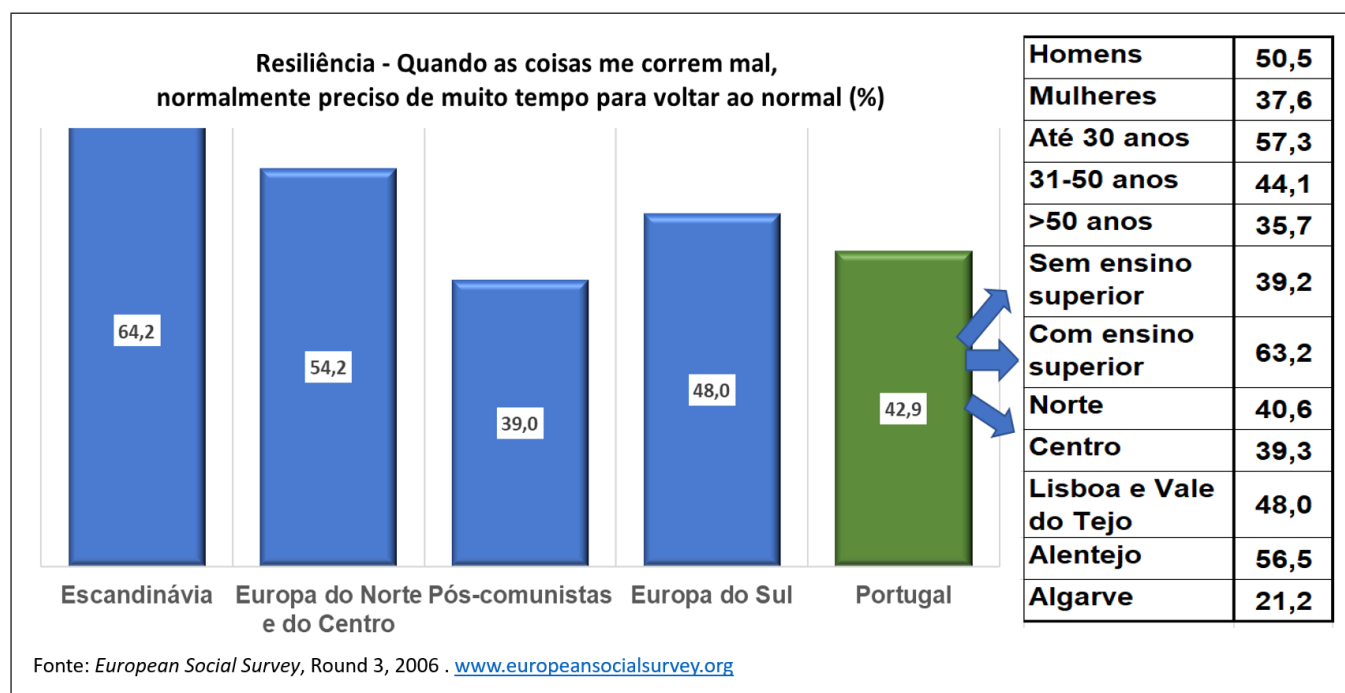
Mais de 90% dos portugueses acham que é importante ajudar os outros. Mais as mulheres, os mais novos e os que residem no Algarve.



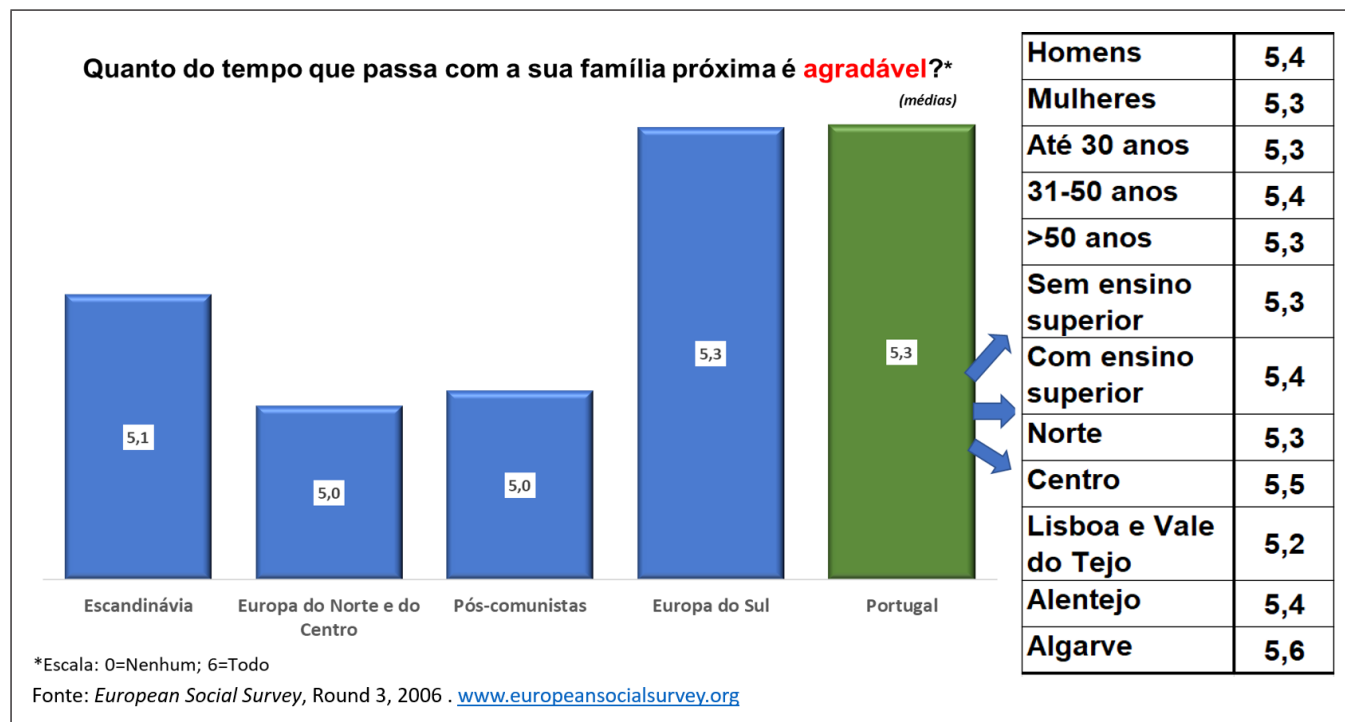
Os portugueses gostam pouco de planejar o seu futuro. Os algarvios são os que menos planeiam o futuro. Os alentejanos e os mais escolarizados são os que mais planeiam o futuro.



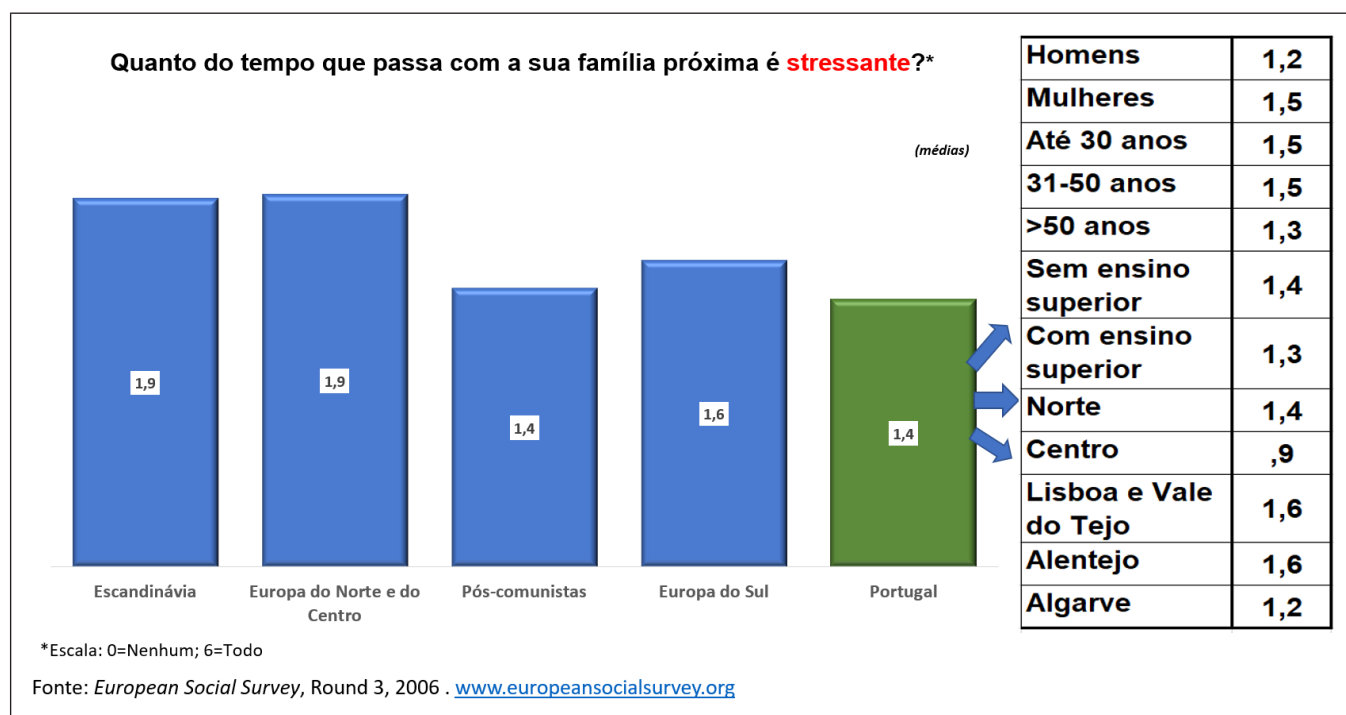
Os portugueses contam-se entre os menos otimistas da Europa (63,5%). São mais otimistas os homens, os mais novos, os mais escolarizados e os que vivem no Centro e em Lisboa e Vale do Tejo.



Os portugueses são resilientes. Mais as mulheres, os mais velhos, os menos escolarizados e os que residem no Algarve.



Os portugueses, sem distinção de sexo, idade, escolaridade e local de residência, consideram que o tempo que passam com a família é agradável.



Os portugueses, sem distinção de sexo, idade, escolaridade e local de residência, não consideram que o tempo que passam com a família seja stressante.

ASSEMBLEIA GERAL ORDINÁRIA

No passado dia 15 de junho decorreu a Assembleia Geral Ordinária através de videoconferência, devido à situação de pandemia que o país atravessa. A ligação zoom foi estabelecida entre a sede no Instituto de Bioquímica (IB) da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e vários locais no exterior. O Professor Doutor Braz Nogueira, presidente da Assembleia Geral, deu início à sessão após o qual no IB a Ana de Sá, na presença das presidentes, atual e a eleger, procedeu à abertura dos envelopes, e à contagem dos votos enviados, todas de máscaras obedecendo ao distanciamento físico prescrito.

A lista única concorrente foi aprovada a favor, sem votos nulos nem contra, por 47,6% dos sócios elegíveis (isto é, sócios que têm as quotas pagas). Na página 2 deste Boletim está a composição dos órgãos sociais eleitos.

Foram propostos votos de louvor à Professora Doutora Carlota Saldanha e ao Professor Doutor Braz Nogueira.

Foi atribuído à Ana de Sá um voto de louvor, pela eficácia e competência no funcionamento a nível do secretariado e de ajuda em todas as atividades nacionais e internacionais da SPHM.

O Professor Doutor Braz Nogueira propôs a nomeação da Professora Doutora Carlota Saldanha como Presidente Honorária da SPHM. Todos os votos de louvor, assim como a nomeação da Presidente Honorária foram aprovados por unanimidade. A sessão foi encerrada pelo Professor Doutor Brás Nogueira.

CONVITE

A Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação (SPHM) aceita para publicação no seu BOLETIM artigos de curta extensão. O Boletim é editado duas vezes por ano em formato electrónico (www.hemorreologia.com).

INSTRUÇÕES

1. Todos os textos enviados para publicação estão sujeitos a apreciação editorial e aprovação. A decisão é baseada no mérito científico e cultural dos trabalhos.
 2. São aceites somente os trabalhos preparados em versão *PDF* ou *Microsoft Word*.
 3. Os textos devem ser redigidos em Português ou Inglês.
 4. Os manuscritos com o pedido de publicação devem ser enviados por *e-mail* ao Editor (anarmsilva@medicina.ulisboa.pt).
- Comunicações Originais (artigos curtos) – Os textos serão considerado para publicação rápida, com a seguinte estrutura: Sumário (50-70 palavras), Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. O(s) autor(es) são estimulados a englobar em conjunto os resultados, discussão e conclusões.
(Extensão máxima do texto: 5 a 6 páginas a um espaço (letra de corpo 11), incluindo figuras, tabelas e quadros (e respetivas legendas), agradecimentos e até 30 referências bibliográficas).
- Artigos de Revisão – O BOLETIM terá a maior satisfação em acolher curtas revisões sobre assuntos de particular interesse, no âmbito da Hemorreologia, Microcirculação ou assuntos de âmbito médico ou de outras áreas científicas afins, que sejam submetidos diretamente para publicação ou mediante convite especial do Editor.
(Extensão máxima do texto: 8 a 10 páginas (letra de corpo 11) incluindo figuras, tabelas, quadros, fotos (e respetivas legendas), agradecimentos e até 60 referências bibliográficas).

INVITATION

The Portuguese Society on Hemorheology and Microcirculation (Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação, SPHM) is pleased to welcome short papers for publication in its BOLETIM. This online publication (www.hemorreologia.com), is distributed two times a year.

INSTRUCTIONS

1. All submitted manuscripts are subjected to editorial review and approval. The decision to publish is dependent on the scientific and cultural merit of the papers.
 2. Only contributions prepared and submitted as *PDF* or *Microsoft Word* will be accepted.
 3. Texts must be written in Portuguese or in English.
 4. All scientific contributions, including manuscript submission and further correspondence should be addressed by *email* to the Editor (anarmsilva@medicina.ulisboa.pt)
- Original Communications – Manuscripts may be considered for rapid processing as short communications. All manuscripts should be arranged in the following sections: Abstract (50-70 words), Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements and References. The author(s) may combine some of the sections normally included in a full paper, namely the results, discussion and conclusions.
(Maximum communication length – 5-6 single spaced typed pages, including figures, tables, legends, acknowledgments and up to 30 references).
- Short Reviews – The BOLETIM will publish reviews on subjects of particular interest in its field, either following a special invitation or a submission by the author, and in the latter case only after approval by an Editorial Board member. Further information can be obtained from the editor.
(Maximum review length – 8-10 full pages, including figures, tables, photos, legends, acknowledgments and up to 60 references)