

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção à Saúde  
Departamento de Atenção Especializada

# Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada  
na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde:

<http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde  
pode ser acessado na página:

<http://www.saude.gov.br/editora>



EDITORA MS  
Coordenação-Geral de Documentação e Informação/SAA/SE  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
(Normalização, revisão, editoração, impressão, acabamento e expedição)  
SIA, trecho 4, lotes 540/610 – CEP: 71200-040  
Telefone: (61) 3233-2020 Fax: (61) 3233-9558  
E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)  
Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>  
Brasília – DF, outubro de 2006  
OS 1133/2006



Brasília – DF  
2006

Série A. Normas e Manuais Técnicos

© 2006 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://www.saude.gov.br/editora>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2006 – 4.000 exemplares

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Departamento de Atenção Especializada

Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados

Esplanada dos Ministérios, Edifício Sede, sala 746

CEP: 70058-900, Brasília – DF

Tel.: (61) 3315-3803 / 3315-2428

Fax: (61) 3315-2290

E-mail: [sangue@saude.gov.br](mailto:sangue@saude.gov.br)

Home page: <http://www.saude.gov.br>

*Elaboração:*

Élbio Antônio D'Amico (médico hematologista)

Paula Ribeiro Villaça (médica hematologista)

Suely Meireles Rezende (médica hematologista)

*Revisão:*

Paulo José Medeiros de Souza Costa (médico hematologista)

Marcelo Thá Accioly Veiga (médico pediatra)

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada.

Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 44 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 85-334-1179-0

1. Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados. 2. Diagnóstico. I. Título. II. Série.

NLM WC 335

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2006/1133

*Títulos para indexação:*

Em inglês: Diagnosis and Treatment Manual for the von Willebrand Disease

Em espanhol: Manual de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand

EDITORA MS

Documentação e Informação

SIA trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774 / 2020

Fax: (61) 3233-9558

E-mail: [editora.ms@saude.gov.br](mailto:editora.ms@saude.gov.br)

Home page: [www.saude.gov.br/editora](http://www.saude.gov.br/editora)

*Equipe editorial:*

Normalização: Vanessa Leitão

Revisão: Lilian Assunção e Vânia Lucas

Capa e projeto gráfico: Carlos Frederico

## Anexo B

### Lista de produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento das coagulopatias hereditárias\*

| Medicamento                 | AE         | Apresentação                         |
|-----------------------------|------------|--------------------------------------|
| Concentrado de fator VIII   | >100 UI/mg | Frascos de 250 UI e 500UI            |
| Concentrado de fator IX     | > 50 UI/mg | Frascos de 250 UI e 500 UI           |
| Concentrado de F VIII/F VW* | > 1 UI/mg  | Frascos de 500 UI                    |
| CCP                         | >0.6 UI/mg | Frascos de 500 UI                    |
| CCPA                        |            | Frascos de 500 UI                    |
| Concentrado de rFVIIa       |            | Frascos de 60 KUI, 120 KUI e 240 KUI |
| Selante de fibrina*         |            | Ampolas de 0,5 ml e/ou 1 ml          |
| DDAVP*                      |            | Frasco-ampola de 4 mcg/ml            |

Referente ao ano de 2005.

\* produtos utilizados para o tratamento da doença de von Willebrand. Abreviações: AE, atividade específica; CCP, concentrado de complexo protrombínico; CCPA, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa, fator VII ativado recombinante; DDAVP, desmopressina

## 2) Lista de medicamentos contendo ácido acetilsalicílico em associação

Alicura (Catarinense)  
Antitermin (Quimioterápica)  
Cibalena-A (Novartis)  
Coristina D (Schering-Plough)  
Doloxene-A (Eli - Lilly)  
Doribel (Luper)  
Doril (DM)  
Engov (DM)  
Fontol (Altana Pharma)  
Hebrin (União Química)  
Melhoral Adulto (DM)  
Melhoral C (DM)  
Migrane (Sigma Pharma)  
Posdrink (Catarinense)  
Sonrisal Tradicional (Glaxo Smithkline Consumer Healthcare)  
Sonrisal Limão (Glaxo Smithkline Consumer Healthcare)  
Superhist (Eurofarma)  
Somalgin (Novaquímica-SigmaPharma)  
Vasclin (Libbs)

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| APRESENTAÇÃO.....   | 5  |
| 1 INTRODUÇÃO .....  | 7  |
| 2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E AMBIENTAIS QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO FVW ... | 9  |
| 2.1 Fatores Genéticos.....  | 9  |
| 2.2 Fatores Ambientais .....  | 9  |
| 3 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND .....   | 11 |
| 3.1 Tipo 1 .....  | 11 |
| 3.2 Tipo 2 .....  | 11 |
| 3.3 Tipo 3 .....  | 12 |
| 4 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: PREVALÊNCIA .....   | 14 |
| 5 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: DIAGNÓSTICO CLÍNICO ...   | 15 |
| 6 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....                                    | 19 |
| 6.1 Cofator Ristocetina.....  | 19 |
| 6.2 Antígeno do Fator de von Willebrand .....   | 20 |
| 6.3 Determinação da Relação entre FVW:RCo/FVW:Ag.....   | 20 |
| 6.4 Agregação Plaquetária Induzida pela Ristocetina.....                                      | 20 |
| 6.5 Teste de Ligação do Fator de von Willebrand ao Colágeno .....                             | 21 |
| 6.6 Teste de Ligação ao FVIII .....   | 22 |
| 6.7 Análise Multimérica .....   | 22 |
| 6.8 Outros Testes .....   | 23 |
| 7 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: TRATAMENTO.....   | 26 |
| 7.1 Medidas Locais .....  | 28 |
| 7.2 Desmopressina .....   | 28 |
| 7.3 Tratamento de Reposição com Concentrado de Fator .....                                    | 31 |
| 7.4 Drogas Auxiliares .....   | 33 |
| 7.5 Tratamento Durante Gravidez e Parto .....   | 34 |
| 7.5 Outras Recomendações .....  | 35 |
| 8 PSEUDODOENÇA DE VON WILLEBRAND.....   | 36 |
| 9 WEBSITES DE INTERESSE .....   | 37 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... | 38 |
| ANEXOS.....                      | 41 |
| Anexo A .....                    | 41 |
| Anexo B .....                    | 43 |

## ANEXOS

### Anexo A

#### 1) Lista de medicamentos contendo ácido acetilsalicílico (atualizada pelo DEF2004)

A.A.S. - 500 mg e 100 mg (Sanofi-Synthelabo)  
Aasedatil (Vitapan)  
Aceticil (Cazi)  
Acetilsalicílico (EMS)  
Ácido Acetilsalicílico (Neovita)  
Ácido Acetilsalicílico (Green Pharma)  
Alidor (Aventis Pharma)  
Analgesin (Teuto Brasileiro)  
Antifebrin (Royton)  
As-Med (Medquímica)  
Aspirina Prevent (Bayer)  
Bufferin (Bristol-Myers Squibb)  
Bufferin Cardio 81 mg comprimidos (Bristol-Myers Squibb)  
Cimaas (Cimed)  
Dausmed (Usmed)  
Ecasil (Biolab/Sanus)  
EMS comprimidos de ácido acetilsalicílico (EMS)  
Funed ácido acetilsalicílico (Funede)  
Grip-stop (Ima)  
Hipotermal (Sanval)  
Lafepe ácido acetilsalicílico (Lafepe)  
Melhoral infantil (DM)  
Salicetil (Brasterápica)  
Salicil (Ducto)  
Salicin (Green Pharma)  
Salitil (Cifarma)  
Somalgim (Sigma Pharma)  
Somalgim Cardio (Novaquímica-Sigma Pharma)

PASI, K. J. et al. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, [S.l.], v. 10, p. 218-231, 2004.

RODEGHIERO, F.; CASTAMAN, G. Treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol*, [S.l.], v. 42, p. 29-35, 2005.

SADLER, J. E.; GRALNICK, H. R. Commentary: a new classification for von Willebrand disease. *Blood*, [S.l.], v. 84, p. 676-679, 1994.

SCHNEPPENHEIM, R.; BUDDE, U. Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease: a 2004 update. *Semin Hematol.*, [S.l.], v. 42, p. 15-29, 2005.

TOSETTO, A.; CASTAMAN, G.; RODEGHIERO, F. Assessing bleeding in von Willebrand disease with bleeding score. *Blood Rev.*, [S.l.], June 13, 2006. [Epub ahead of print].

ZINCONE, S. S. P. *Doença de von Willebrand: incidência dos diferentes tipos e sua correlação com as manifestações hemorrágicas.* Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

## APRESENTAÇÃO

É com grande prazer que apresento este *Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de von Willebrand*. Este Manual, em sua primeira versão, é o produto de diversos meses de trabalho de profissionais brasileiros altamente qualificados na área.

A doença de von Willebrand é, das doenças hemorrágicas hereditárias, a mais prevalente, chegando até a um caso para cada 100 habitantes. Não obstante, ainda é bastante sub-diagnosticada em nosso meio, devido a vários fatores, tais como: desconhecimento da doença e das suas apresentações clínicas pelos profissionais de saúde, indisponibilidade de testes laboratoriais diagnósticos e dificuldades técnicas para a realização destes testes.

No Brasil, de acordo com dados preliminares do Cadastro Nacional de Coagulopatias Hereditárias de 2006, existem 2.270 pacientes diagnosticados com a doença de von Willebrand. Este número representa um aumento de 61.9% no número de casos quando comparado ao cadastro anterior, relativo ao ano de 2000, que listava 866 pacientes. Este incremento representa um melhor diagnóstico da doença em nosso meio, provável reflexo de um melhor conhecimento sobre a doença, assim como de uma melhor capacitação dos laboratórios e de técnicos para realização dos testes. Os testes laboratoriais para o diagnóstico da doença de von Willebrand foram recentemente incluídos na tabela SIA/SUS.

A Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados/Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde é o órgão responsável pela condução do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias no Brasil. A produção deste manual resultou da preocupação desta coordenação com a assistência prestada aos pacientes acometidos por esta doença no Brasil e com a necessidade de padronização do seu diagnóstico e tratamento.

É desejo desta Coordenação que os profissionais dos centros de tratamento de coagulopatias encontrem nele um guia seguro para o desenvolvimento das atividades assistenciais junto aos pacientes acometidos por esta doença. Espera-se que a ampla divulgação deste Manual contribua para o aprimoramento do diagnóstico e tratamento da doença no Brasil.

Eliana Cardoso Vieira  
Coordenadora  
Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados

KASPER, C. K. *Von Willebrand disease: an introductory discussion for young physicians*. [S.l.: s.n.], 2004.

LAFFAN, M. et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, [S.l.], v. 10, p. 199-217, 2004.

LEE, C. A. Women and von Willebrand disease. *Haemophilia*, [S.l.], v. 5, p. 38-45, 1999.

LILLICRAP, D. The basic science, diagnosis and clinical management of von Willebrand disease. *Treatment of Hemophilia*, [S.l.], n. 35, sept. 2004.

MAKRIS, M; CONLON, C. P.; WATSON, H. G. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia*, [S.l.], v. 9, p. 541-546, 2003.

MANNUCCI, P. M. How I treat von Willebrand disease. *Blood*, [S.l.], v. 97, p. 1915-1919, 2001.

\_\_\_\_\_. Management of von Willebrand disease in developing countries. *Semin Thromb Haemost*, [S.l.], v. 31, p. 602-609, 2005.

\_\_\_\_\_. Treatment of von Willebrand's disease. *New Engl J Med*, [S.l.], v. 351, p. 683-694, 2004.

MAZURIER, C.; RODEGHIERO, F. *Recommended abbreviations for von Willebrand factor and its activities: on behalf of the von Willebrand Factor Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis*. [S.l.: s.n.], 2001.

MOHRI, H. Acquired von Willebrand syndrome: Features and management. *Am J Hematol*, [S.l.], v. 81, n. 8, p. 616-623, 2006.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Manual de atendimento odontológico a pacientes com coagulopatias hereditárias*. Brasília, 2005a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias*. Brasília, 2005b.

CASTAMAN, G. et al. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*, [S.l.], v. 88, p. 94-108, 2003.

FEDERICI, A. B.; MANNUCCI, P. M. Diagnosis and management of von Willebrand disease. *Haemophilia*, [S.l.], v. 5, p. 28-37, 1999. Suplemento 2.

GARCIA, A. A. *Caracterização clínica, laboratorial e molecular da doença de von Willebrand*. 2005. Tese (Doutorado)–Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2005.

HIGHAM, J. M.; O'BRIEN, P. M. S.; SHAW, R. W. Assessment of visual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obst Gynecol*, [S.l.], v. 97, p. 734-739, 1990.

JANSSEN, C. A. H.; SCHOLTEN, P. C.; HEINTZ APM. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obst Gynecol*, [S.l.], v. 85, p. 977-982, 1995.

KADIR, R. et al. Assessment of menstrual blood loss and gynecological problems in patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, [S.l.], v. 5, p. 40-48, 1999.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de von Willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator von Willebrand (FVW). A DVW pode ser adquirida, sendo esta forma rara, secundária a doenças malignas (principalmente doenças linfóides e mieloproliferativas) e doenças auto-imunes, entre outras. Mais comumente, a DVW é uma doença genética, congênita, transmitida como caráter autossômico, resultante de mutações no gene que codifica o FVW. Esta forma será o tema a ser abordado neste manual.

O gene que codifica o FVW está localizado no braço curto do cromossomo 12, porção 12p12. É um gene extenso com aproximadamente 178 kb.

O FVW é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzida pelas células endoteliais e megacariócitos, presente no plasma e nas plaquetas. É armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos e das plaquetas, e nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais de onde é secretado no plasma. No plasma, os multímeros do FVW são clivados por uma protease denominada ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs*) que limita a formação do trombo plaquetário. A deficiência desta protease leva à doença conhecida como púrpura trombocitopênica trombótica.

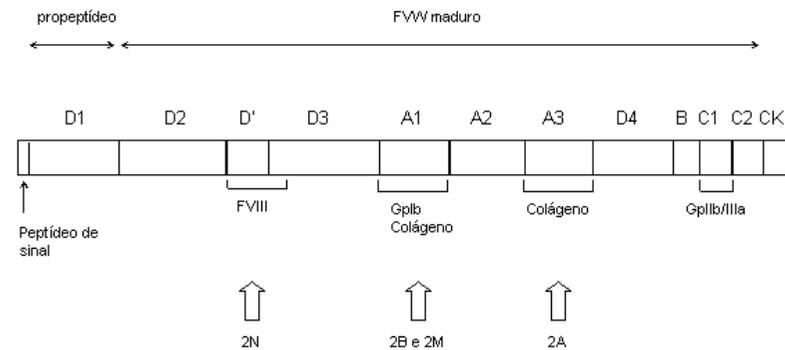
O FVW tem duas funções principais: (1) ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial; e (2) ligar e transportar o fator VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma.

O FVW liga-se às plaquetas por meio da glicoproteína plaquetária (Gp) Ib – GpIb (adesão plaquetária). Os multímeros de alto peso molecular ligam-se a GpIb com maior afinidade que os de baixo

peso molecular. Após a ativação plaquetária, uma outra glicoproteína plaquetária, a GpIIb/IIIa, também se liga ao FVW permitindo a aderência das plaquetas entre si (agregação plaquetária).

A estrutura modular do FVW permite que ele tenha diferentes funções, em geral associadas aos seus diferentes domínios: a Gp Ib liga-se ao domínio A1; no domínio C1 encontra-se a seqüência RGD (Arg-Gly-Asp), responsável pela ligação do FVW à Gp IIb/IIIa; o fator VIII liga-se no domínio D' e D3; os sítios de ligação ao colágeno encontram-se nos domínios A1 e A3 (Figura 1).

**Figura 1 – Representação esquemática do fator de von Willebrand\*, dos seus domínios funcionais e da sua correlação com os subtipos da doença**



\* O fator de von Willebrand consiste de um peptídeo de sinal, um propeptídeo e de sua porção madura. O colágeno se liga a dois domínios: A1 e A3. A GpIb liga-se ao domínio A1, a GpIIb/IIIa liga-se ao domínio C1 e o FVIII liga-se ao domínio D' e D3.

Abreviações: FVIII, fator VIII; Gp Ib, glicoproteína Ib; Gp IIb/IIIa, glicoproteína IIb/IIIa.

## 9 WEBSITES DE INTERESSE

- World Federation of Hemophilia (WFH): [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC): [www.ahcdc.medical.org](http://www.ahcdc.medical.org)
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): [www.isth.org](http://www.isth.org)
- UK Haemophilia Centre Doctors' Organization: <http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/ukhcdo.htm>
- von Willebrand disease database: <http://www.vwf.group.shef.ac.uk/>
- Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/cpnsh/homecpnsh.htm>
- Guidelines for the management of bleeding: [http://peir.path.uab.edu/coag/article\\_222.shtml#g](http://peir.path.uab.edu/coag/article_222.shtml#g)

## 8 PSEUDODOENÇA DE VON WILLEBRAND

Também conhecida como DVW tipo plaquetário, a pseudodoença de von Willebrand NÃO é um tipo de DVW, uma vez que não há defeito na molécula do FVW. Esta condição é uma doença plaquetária, decorrente de mutação com “ganho de função” na GPIB, que aumenta sua afinidade pelos multímeros de alto peso molecular do FVW.

A herança, de caráter autossômico dominante, tem alta penetrância e é bastante similar ao subtipo 2B da DVW. Os pacientes apresentam prolongamento do TS, níveis limítrofes de FVIII:C e FVW:Ag, baixos níveis de FVW:RCo, ausência de multímeros de alto peso molecular, RIPA hiperagregante com baixas doses de ristocetina e plaquetopenia. As hemorragias devem ser tratadas com transfusão de plaquetas, sendo contra-indicado o uso de DDAVP ou dos concentrados de FVIII:C/FVW.

## 2 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS E AMBIENTAIS QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO FVW

A concentração plasmática do FVW é influenciada por fatores genéticos e ambientais, sendo provável que a combinação deles possa não somente determinar a presença da DVW e sua gravidade, mas também tornar o diagnóstico da DVW mais difícil em algumas situações.

### 2.1 Fatores Genéticos

Embora esteja bem demonstrado que a síntese do FVW seja determinada por um gene presente no braço curto do cromossomo 12, ainda não estão bem-esclarecidos quais os mecanismos que regulam este *locus*. Já se sabe que poliformismos na região promotora do gene do FVW podem alterar os níveis de expressão gênica. Porém, considerando o grande número de fatores modificadores, é provável que alguns casos de DVW sejam segregados com outros *loci* genéticos.

Os níveis plasmáticos do FVW variam de acordo com o grupo sanguíneo ABO, sendo que indivíduos do grupo O apresentam valores inferiores em relação aos dos grupos não-O. Porém ainda não se sabe se o grupo ABO tem efeito sobre a atividade específica do FVW. Com relação às variações das concentrações do FVW, segundo os grupos étnicos, elas poderiam decorrer dos grupos sanguíneos ABO, todavia existem trabalhos mostrando que mulheres negras apresentam valores mais elevados do antígeno do FVW, quando comparado às mulheres caucasianas.

### 2.2 Fatores Ambientais

As concentrações plasmáticas do FVW variam de acordo com a idade. Os recém-nascidos apresentam níveis mais elevados, e so-

mente atingem os valores observados nos adultos ao redor dos 6 meses de idade. Por esse motivo, nessa faixa etária é difícil o diagnóstico ou a exclusão da DVW. Vários trabalhos mostram que as concentrações do FVW aumentam lentamente durante a idade adulta, numa taxa de 10UI/dL por década.

Quanto à influência do ciclo menstrual sobre as concentrações do FVW, os resultados são conflitantes e insuficientes, de modo a não permitir a recomendação da avaliação laboratorial para DVW durante um determinado período do ciclo menstrual. Por outro lado, os contraceptivos orais combinados ocasionam pequeno aumento das concentrações do FVW em mulheres normais e aumento de três a cinco vezes durante a gestação.

Por sua vez, a terapia de reposição hormonal, por via oral ou transdérmica, não tem efeito sobre o FVW em mulheres normais, não havendo dados quanto a mulheres com DVW. Os trabalhos relacionados com o estresse e exercícios físicos mostraram que o primeiro produz aumento significativo do FVW, enquanto que os exercícios provocam incremento das concentrações do FVW somente quando quase atingem a capacidade máxima, com retorno da FVW aos valores basais após cerca de dez horas da atividade física.

A punção venosa realizada sob condições de estresse e o garroteamento prolongado são também situações associadas à elevação das concentrações do FVW. Como o FVW é reagente de fase aguda, seus níveis plasmáticos estão aumentados em condições inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Por fim, distúrbios tireoideanos também interferem nas concentrações do FVW (antigênica e funcional), de modo a aumentá-las no hipertireoidismo e reduzi-las no hipotireoidismo.

## 7.5 Outras Recomendações

O AAS pode duplicar o TS, precipitar e/ou exarcebar uma hemorragia, NÃO devendo ser utilizado por pacientes com DVW. Assim como o AAS, a maioria dos antiinflamatórios não-hormonais também deve ser evitada, salvo raras exceções. Entre as medicações de uso comum que PODEM ser utilizadas por pacientes com DVW, destacam-se:

- Antitérmicos – derivados da dipirona, acetaminofen ou paracetamol. Exemplos: Magnopyrol®, Novalgina®, Tylenol®, Eraldor® Dórico®).
- Analgésicos – derivados do ácido mefenâmico (Ponstan®); derivados de morfina (Dimorf®, MST Continus®); Oxycodona®; e derivados da codeína (Tylex®).
- Anti-inflamatórios – Ibuprofeno (Motrin®, Advil®, Dalcy®, Alyvium®); e propoxifeno, cloridrato de benzidamina (Benflogin®, Benzitrat®, etc.).
- Anti-histamínicos – dicloridrato de cetirizina (Zyrtec®); e dextroclorofeniramina (Polaramine®).

Várias formulações nas farmácias contêm o AAS como princípio ativo em sua composição. O anexo A lista os principais nomes comerciais que contêm AAS em sua fórmula.

Com relação às imunizações, elas devem ser realizadas na ocasião preconizada, considerando-se que a via subcutânea é preferível em relação à intramuscular. Todos os pacientes devem ser vacinados contra hepatite A e hepatite B. Porém, aqueles que já foram anteriormente tratados com crioprecipitado, plasma ou concentrados de fator sem inativação viral devem ser previamente avaliados quanto à sua condição sorológica para hepatite A e hepatite B.

Combinações com doses mais altas podem ser utilizadas quando não há controle com as doses mais baixas. As pílulas podem ser administradas continuamente durante vários meses para reduzir a frequência das menstruações. O uso de estrógeno intravenoso, tal como Premarin® 25mg a cada quatro horas por até seis doses, pode ser administrado para suspender uma menorragia grave. Anéis vaginais ou DIU com liberação de estrógeno e progesterona, ou progesterona somente, são bem tolerados em mulheres mais maduras. Histerectomia pode ser indicada para mulheres com menorragia persistente e que completaram seu planejamento familiar.

### 7.5 Tratamento Durante Gravidez e Parto

A partir da décima semana de gravidez, os níveis de FVIII e FVW aumentam espontaneamente na DVW tipos 1 e 2, podendo atingir níveis normais. Pacientes grávidas com DVW tipos 1 e 2 devem, então, ser monitoradas por meio da dosagem de FVIII:C nos dias que antecedem o parto e até duas semanas após, devido à rápida queda dos níveis de FVIII e FVW neste período com risco de hemorragias. O risco de sangramento é pequeno se os níveis de FVIII:C são superiores a 40UI/dl. Quando os níveis são inferiores a 20 UI/dl e a paciente é responsiva à desmopressina, esta medicação pode ser administrada no momento do parto e até dois dias após, principalmente se o parto for via cesariana.

A desmopressina pode ser utilizada com segurança em mulheres grávidas com DVW e portadoras de hemofilia, em qualquer período da gestação e como preparo para procedimentos invasivos. Uma boa hemostasia cirúrgica é fundamental.

Em pacientes com DVW tipo 3, recomenda-se a infusão de concentrado de fator durante e após o parto na dose de 40UI/kg, com a finalidade de se manter o FVIII:C acima de 50% por 3-4 dias. Durante a gravidez, em pacientes com DVW subtipo 2B, a plaquetopenia pode se agravar.

## 3 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

A classificação atualmente utilizada, proposta por Evan Sadler, consiste em três diferentes tipos (tipos 1, 2 e 3), sendo que o tipo 2 tem quatro diferentes subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). Os tipos 1 e 3 são defeitos antigênicos ou quantitativos (redução da produção de um FVW normal) e o tipo 2 é funcional ou qualitativo (síntese de FVW anormal). O tipo 1 apresenta um defeito quantitativo parcial e o tipo 3 um defeito quantitativo total (deficiência grave).

### 3.1 Tipo 1

No tipo 1, a deficiência do FVW (FVW:Ag) é de leve a moderada, com redução de todos os multímeros, que apresentam, entretanto, função preservada. Os tipos de mutação são variáveis, encontrando-se espalhadas por todo o gene. Tanto o FVW:Ag como o FVIII:C encontram-se proporcionalmente reduzidos, apresentando valores plasmáticos que oscilam entre 5–30 UI/dL. O tipo 1 corresponde a 60-80% dos casos da DVW, sendo transmitido como traço autossômico dominante, com penetrância variável.

### 3.2 Tipo 2

É transmitido como traço autossômico dominante ou recessivo e, de acordo com o sítio funcional onde se encontra a anormalidade, é subdividido nos subtipos 2A, 2B, 2M e 2N (Figura 1). O tipo 2 corresponde a 10-30% dos casos de DVW.

O subtipo 2A associa-se principalmente a mutações do tipo “sem sentido” ou “nonsense” nos domínios A2 e ocasionalmente no domínio A1, com alta penetrância. Os multímeros de alto peso molecular ora não são formados ou são formados, mas sofrem proteólise precoce no plasma. A redução/ausência dos multímeros

de alto peso molecular levam à menor ligação do FVW à GpIb, refletida nos baixos níveis de sua atividade funcional – FVW:RCo e FVW:CB baixos, RIPA (ristocetin induced platelet aggregation) reduzida. O FVW:Ag é discretamente reduzido, assim como o FVIII:C.

O subtipo 2B encontra-se associado a mutações com “ganho de função”, isto é, o gene mutante tem afinidade aumentada pela GpIb, o que ocasiona remoção constante dos multímeros de alto peso molecular da circulação. As mutações são geralmente do tipo “sem sentido”, localizadas no domínio A1 do gene. A penetrância é alta e pode ocorrer plaquetopenia. Os achados laboratoriais são semelhantes aos do subtipo 2A, com exceção à resposta exagerada da agregação plaquetária com baixas doses de ristocetina. Dessa forma, o diagnóstico diferencial entre subtipos 2A e 2B requer o teste RIPA.

O subtipo 2M associa-se a mutações no domínio A1, cujo produto apresenta ligação reduzida à GpIb, embora os multímeros de todos os tamanhos encontrem-se presentes. O FVW:RCo é particularmente baixo.

O subtipo 2N, de transmissão recessiva, associa-se a mutações nos domínios D' a D3, que impedem a ligação do FVIII ao FVW. Pacientes homocigotos ou heterocigotos compostos apresentam baixos níveis de FVIII e níveis normais ou limítrofes de FVW:Ag e FVW:RCo, o que, não raramente, leva a um falso diagnóstico de hemofilia A leve ou moderada. O teste de ligação do FVW ao FVIII é diagnóstico.

### 3.3 Tipo 3

O tipo 3 é a forma menos freqüente da DVW, correspondendo a 1-5% dos casos da doença. Sua transmissão é autossômica recessiva, decorrente de mutação em estado homocigótico ou heterocigótico composto. É caracterizado por níveis muito reduzidos ou indetectá-

No Brasil, o uso de plasma fresco congelado e crioprecipitado para terapia de reposição em pacientes com hemofilia e DVW foram proibidos pela RDC n.º 23, de 24 de janeiro de 2002. Dessa forma, estes produtos NÃO devem ser utilizados para o tratamento da DVW, exceto em situação de ausência ou inexistência de concentrados de fator.

### 7.4 Drogas Auxiliares

As drogas antifibrinolíticas retardam a lise dos coágulos por saturar os sítios ligantes de fibrina presentes no plasminogênio. Dessa maneira, impedem a ligação do plasminogênio à fibrina, tornando-o não-disponível no coágulo formado. O ácido Epsilon Amino CApróico (EACA, 50mg/kg/dose, quatro vezes ao dia, V.O.) e o ácido tranexâmico (15-20mg/kg/dose, três vezes ao dia., V.O.) são os antifibrinolíticos mais freqüentemente empregados.

Os antifibrinolíticos são bastante eficazes para controlar sangramento na mucosa oral, epistaxes, menorragias e após extração dentária. Podem ser utilizados como tratamento único, em sangramentos de menor gravidade nestes locais, ou associados à desmopressina ou ao concentrado de fator, para sangramentos mais graves em pré e pós-operatório. Embora sejam utilizados mais freqüentemente por via oral, os antifibrinolíticos podem também ser administrados pelas vias intravenosa e tópica. São contra-indicados nos casos de hematúria e apresentam o risco de precipitar eventos vasocclusivos nos pacientes em estado pró-trombótico.

As associações estrógeno-progesterona elevam os níveis plasmáticos de FVW, mas com padrão de resposta variável e não-previsível, não sendo empregados com finalidade terapêutica. Porém, são úteis ao reduzir a intensidade das menorragias em mulheres com DVW. Até mesmo em baixas doses, as pílulas combinadas de estrógeno-progesterona diminuem a proliferação endometrial e podem ser suficientes para controlar hemorragias leves.

**Tabela 4 – Doses recomendadas de concentrados de FVIII/FVW em pacientes não responsivos à desmopressina e/ou em caso de procedimentos cirúrgicos**

| Tipo de sangramento         | Dose (UI/kg) | Freqüência                   | Objetivos   |
|-----------------------------|--------------|------------------------------|---|
| Cirurgia de grande porte*   | 40-50        | Diária                       | Pico de FVIII:C de 100%, com níveis mínimos de >50%, por 5-10 dias de acordo com o tipo e gravidade de cada caso. |
| Cirurgia de pequeno porte** | 30           | Diária ou em dias alternados | Pico de FVIII:C de 60%, com níveis mínimos de >30%, por 2-4 dias.   |
| Exodontia                   | 20           | Dose única                   | Pico de FVIII:C de 40%.   |
| Sangramento espontâneo      | 25           | Diária                       | Pico de FVIII:C >50%, até cessar o sangramento (2-4 dias).  |
| Parto e puerpério           | 40           | Diária                       | Pico de FVIII:C >80%, com níveis mínimos de >30%, por 3-4 dias.   |

Adaptado de: MANNUCCI, 2001.

\* cirurgias abdominais, torácicas, neurológicas ou ortopédicas que necessitem anestesia geral por mais de 30 minutos.

\*\* cirurgias envolvendo órgãos não-vitais, com dissecação limitada, de curta duração.

A Tabela 5 resume as medidas terapêuticas possíveis nos diversos tipos de DVW.

**Tabela 5 – Opções terapêuticas nos diferentes tipos e subtipos da doença de von Willebrand**

| Doença de von Willebrand | Tratamento de escolha    | Tratamento alternativo  |
|--------------------------|--------------------------|---|
| Tipo 1                   | Desmopressina*           | Antifibrinolíticos, estrógenos.   |
| Subtipo 2A               | Concentrado de FVIII/FVW | Antifibrinolíticos, estrógenos.   |
| Subtipo 2B               | Concentrado de FVIII/FVW | Antifibrinolíticos, estrógenos.   |
| Subtipo 2M               | Desmopressina*           | Concentrado de FVIII/FVW, antifibrinolíticos, estrógenos.                 |
| Subtipo 2N               | Desmopressina*           | Concentrado de FVIII/FVW, antifibrinolíticos, estrógenos.                 |
| Tipo 3                   | Concentrado de FVIII/FVW | Desmopressina, concentrados plaquetários, antifibrinolíticos, estrógenos. |

\* Com evidências de resposta à desmopressina no paciente ou em um membro da família.

veis do FVW (inferior a 1%) e valores reduzidos de FVIII:C (1-10%) no plasma. Deve-se considerar, contudo, que no Brasil a distribuição percentual dos tipos de DVW não corresponde ao descrito, uma vez que é relatada maior freqüência de pacientes com DVW tipo 3 em comparação com os outros tipos da doença. Isto se deve, provavelmente, ao subdiagnóstico das formas mais leves da doença em nosso meio.

Cerca de 10-15% dos pacientes com DVW tipo 3 desenvolvem aloanticorpos contra o FVW após múltiplas infusões de concentrado de fator. O paciente torna-se, então, não responsivo à infusão de concentrados, além de poder apresentar reações alérgicas ao mesmo, muitas vezes com risco de vida (reações anafiláticas).

#### 4 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: PREVALÊNCIA

A prevalência da DVW varia de acordo com o enfoque que é dado para a sua avaliação. Baseando-se em estudos de triagem populacional, a prevalência oscila entre 0,8 e 2%. Contudo, quando são investigados pacientes com sintomas hemorrágicos, a prevalência encontrada é de 30 a 100 casos/1.000.000, que é semelhante à prevalência da hemofilia A. No Brasil, esta doença parece ser subdiagnosticada, pois o número de casos reportados é bastante inferior ao de pacientes com hemofilia.

o mesmo tenha meia-vida curta. Os pacientes com tipo 3, em geral, não respondem à desmopressina.

#### 7.3 Tratamento de Reposição com Concentrado de Fator

A terapia de reposição está indicada aos pacientes que NÃO respondem à desmopressina ou quando as concentrações alcançadas após o uso dessa droga são inadequadas para a situação em questão. O emprego de concentrados comerciais contendo grandes concentrações de FVIII e de FVW permite a obtenção de níveis plasmáticos elevados desses fatores após sua administração. Além disso, observa-se um incremento mantido do FVIII, maior do que o calculado pelas doses infundidas, em decorrência do efeito estabilizador do FVW exógeno sobre o FVIII endógeno. Alguns estudos epidemiológicos mostram que esses altos níveis do FVIII apresentam risco para trombose venosa profunda no período pós-operatório.

Em cirurgias, recomenda-se monitorar o FVIII:C a cada 12 horas, no dia da cirurgia e diariamente a partir do primeiro dia de pós-operatório, visando mantê-lo em valores inferiores a 100UI/dL (100%), uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos do FVIII:C, superior ao calculado e em valores acima do normal, pode se associar à ocorrência de eventos tromboembólicos.

Nos casos de sangramento não controlado, apesar do uso adequado do concentrado de fator, especialmente quando também há TS aumentado, pode-se tentar a transfusão de plaquetas, após a administração do concentrado de fator. Geralmente é necessário em pacientes com DVW tipo 3, que apresentam baixos níveis de FVW intraplaquetário. Isso enfatiza o importante papel do FVW plaquetário no estabelecimento e na manutenção da hemostasia primária.

A Tabela 4 apresenta as doses de concentrados comerciais de FVIII/FVW recomendadas para o tratamento de episódios hemorrágicos.

Uma vez que o incremento das concentrações plasmáticas dos fatores tem duração de oito a dez horas, quando necessário, a desmopressina deveria ser administrada a cada 12 e 24 horas. Embora alguns pacientes desenvolvam taquifilaxia, as administrações da desmopressina podem ser repetidas de duas a quatro vezes, mas o ideal é controlar os níveis plasmáticos do FVIII para adequar as administrações subseqüentes. De modo geral, os efeitos colaterais da desmopressina são comuns e leves, correspondendo à taquicardia, à cefaléia e ao rubor facial. A ocorrência de hiponatremia é rara, desde que seja evitada a ingestão de grandes quantidades de líquidos. Porém, podem ocorrer crises convulsivas secundárias à intoxicação hídrica, o que torna necessário e importante o controle de peso, particularmente em crianças pequenas que recebem tratamentos repetitivos.

Por isso, a administração de desmopressina em crianças menores de 3 anos deve ser realizada com cautela. Embora não existam casos relatados de eventos trombóticos em pacientes com DVW que tenham utilizado desmopressina, esta deve ser evitada em pacientes com doença coronariana instável e/ou nos indivíduos idosos com doença aterosclerótica, devido a relatos de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em indivíduos com hemofilia e uremia. A desmopressina é contra-indicada em pacientes com hipertensão e com história de convulsões.

A desmopressina é mais efetiva nos pacientes com DVW tipo 1. Nos outros subtipos, a resposta é variável. No subtipo 2A há incremento do FVIII, sem, contudo, haver alteração do TS. No subtipo 2B e na DVW tipo plaquetário ou pseudodoença de von Willebrand, a desmopressina é contra-indicada devido ao risco de ocorrência de plaquetopenia transitória. Entretanto, existem relatos de uso de desmopressina em pacientes com subtipo 2B sem a ocorrência de sangramentos ou fenômenos vasoclusivos. No subtipo 2M, o padrão de resposta é variável e a decisão do emprego da desmopressina dependerá do tipo de resposta à infusão-teste. A desmopressina no subtipo 2N resulta em altas concentrações do FVIII, embora

## 5 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DVW baseia-se na presença de três condições: a) história pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos; b) história familiar de manifestações hemorrágicas; e c) exames laboratoriais que demonstrem um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW.

As manifestações hemorrágicas típicas da DVW são equimoses aos menores traumatismos, epistaxe, gengivorragia e, no sexo feminino, menorragia (Tabela 1). Este último pode ser o único sintoma nas mulheres, iniciando mais comumente na menarca e podendo ser incapacitante. Este fato justifica a coleta de uma história detalhada do período menstrual, uma vez que a menorragia pode estar presente em até 93% das mulheres com DVW, segundo alguns autores.

De acordo com alguns relatos, aproximadamente 13% de mulheres com menorragia apresentam DVW. Embora a aferição do excesso de volume menstrual (superior a 80ml) não seja fácil, alguns autores têm proposto a adoção de questionários e figuras para esta finalidade

Em crianças, os sintomas mais comuns são equimoses e epistaxe, sendo que a freqüência das epistaxes diminui na vida adulta. Sangramentos aumentados após trauma e cirurgias, especialmente após extração dentária ou outros procedimentos na boca e nariz, podem ocorrer em qualquer idade e podem ser a apresentação inicial. A prevalência de sangramento gastrointestinal aumenta com a idade e reflete o aumento da prevalência de angiodisplasia intestinal com o envelhecimento. São raros os sangramentos em tecidos moles, hematomas musculares e hemartroses, embora estes achados possam ser encontrados na DVW tipo 3.

Tosetto, Castaman e Rodeghiero (2006) vêm utilizando escores para quantificar a hemorragia, tentando tornar o diagnóstico mais objetivo. Apesar de ter encontrado alta especificidade (99,1%) e uma sensibilidade de 64,2% para o diagnóstico da DVW tipo I, em um estudo multicêntrico retrospectivo, há ainda necessidade de uma validação destes critérios, de preferência de maneira prospectiva.

De acordo com a literatura, as manifestações hemorrágicas apresentam frequências diferentes conforme o tipo de DVW (Tabela 1).

**Tabela 1 – Incidência de manifestações hemorrágicas em pacientes italianos com doença de von Willebrand e em controles normais**

| Sintoma hemorrágico        | DVW tipo 1 (n=944) | DVW tipo 2 (n=268) | DVW tipo 3 (n=74) | Controles normais (n=500) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|
| Epistaxe                   | 56,3               | 62,6               | 74,3              | 4,6                       |
| Menorragia                 | 30,7               | 31,8               | 32,4              | 25,3                      |
| Sangramento pós-exodontia  | 31,1               | 38,9               | 52,7              | 4,8                       |
| Hematomas                  | 14,4               | 18,6               | 31,1              | 11,8                      |
| Sangramento em ferimentos  | 35,9               | 39,7               | 50,0              | 0,2                       |
| Gengivorragia              | 30,2               | 36,7               | 48,4              | 7,4                       |
| Sangramento pós-operatório | 20,3               | 23,5               | 40,6              | 1,4                       |
| Sangramento pós-parto      | 16,6               | 18,5               | 26,1              | 19,5                      |
| Sangramento GI             | 5,1                | 10,9               | 17,6              | 0,6                       |
| Petéquias                  | NR                 | NR                 | NR                | 1,2                       |
| Hemartrose                 | 2,4                | 4,7                | 41,9              | 0                         |
| Hematúria                  | 2,1                | 3,9                | 10,9              | 0,6                       |
| Sangramento SNC            | 0,5                | 2,3                | 8,1               | -                         |

Adaptado de: FEDERICI; MANNUCCI, 1999.

Abreviações: DVW = doença de von Willebrand; SNC = sistema nervoso central; GI = gastrointestinal; NR = não realizado.

Na anamnese é importante a avaliação da presença de manifestações hemorrágicas após procedimentos invasivos, tais como cirurgias, traumas, procedimentos dentários e sangramento pós-parto. Além disso, o tempo de aparecimento do quadro hemorrágico é de importância fundamental, devido à possibilidade de

A desmopressina pode ser administrada por vias subcutânea, intravenosa ou intranasal. A dose recomendada para uso intravenoso, em infusão lenta de 30 minutos, é de 0,3µg/kg, diluída em 50-100ml de solução salina. A dose recomendada para uso subcutâneo é a mesma (0,3µg/kg), porém empregando-se a apresentação da desmopressina de alta concentração (15-20mcg/ampola). Para aplicação intranasal, a dose recomendada é de 300µg para adultos e de 150µg para crianças. A utilização das vias subcutânea e intranasal são convenientes para o tratamento de hemorragias de gravidade leve a moderada em nível domiciliar, embora não sejam, ainda, disponibilizadas pelo Ministério da Saúde (anexo B).

Após 30 a 60 minutos da administração da desmopressina (intravenosa, subcutânea ou intranasal), as concentrações plasmáticas do FVIII e do FVW aumentam de três a cinco vezes em relação aos valores basais. Em geral, o padrão de resposta ao teste da desmopressina é semelhante numa mesma família, o que pode servir de orientação quanto ao tipo de resposta que apresentarão outros familiares, sem a necessidade de submetê-los ao teste terapêutico.

Como nem todos os pacientes apresentam resposta à infusão da desmopressina, recomenda-se que uma dose-teste desse fármaco seja administrada no momento do diagnóstico ou quando se planeja um tratamento eletivo, visando estabelecer o padrão de resposta e prever a eficácia clínica. Previamente à infusão da desmopressina e uma hora após, devem ser colhidas amostras de sangue para a quantificação do FVIII:C, do FVW:Ag e FVW:RCo, visando mensurar o pico pós-infusão. Recentemente, foi preconizada também uma coleta tardia (quarta hora pós-infusão), com a finalidade de se avaliar a taxa de depuração do FVW.

Diante de possíveis dificuldades da realização dos testes antes da infusão e em uma e quatro horas após, recomenda-se a realização dos mesmos apenas antes e uma hora após a infusão. A pressão arterial e o pulso devem ser aferidos durante a dose-teste e até duas horas após a infusão.

As opções terapêuticas para o tratamento da DVW incluem o uso de medidas locais, a desmopressina (DDAVP), o emprego de concentrados comerciais que contenham FVIII/FVW e as medidas auxiliares.

### 7.1 Medidas Locais

Na DVW, assim como em qualquer doença hemorrágica, a compressão local prolongada (5-10 minutos) de lesões menores pode ser útil e ter poder hemostático. A cauterização não é recomendada. O selante de fibrina pode ser utilizado em procedimentos cirúrgicos, principalmente na cavidade oral. Bochechos com agentes antifibrinolíticos podem ser também utilizados em procedimentos odontológicos.

### 7.2 Desmopressina

A desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou DDAVP) é um análogo sintético da vasopressina (hormônio anti-diurético), que produz aumento das concentrações plasmáticas do FVIII e FVW autólogos, geralmente sem provocar importantes efeitos colaterais quando empregada em indivíduos normais ou pacientes com hemofilia A leve ou DVW. Por não atuar sobre os receptores V1 da vasopressina, a desmopressina não provoca vasoconstrição, hipertensão arterial, contrações uterinas e cólicas abdominais. Contudo, por ser agonista seletivo dos receptores V2 da vasopressina, a desmopressina tem efeito antidiurético.

Admite-se que a desmopressina eleve os níveis do FVW plasmático por meio da indução da secreção do conteúdo dos grânulos de estoque da célula endotelial (corpos de Weibel-Palade). Embora o mecanismo de incremento do FVIII seja menos claro, é aceito que esteja relacionado com a função de transporte realizada pelo FVW secretado.

DVW adquirida, na maioria das vezes secundária a doenças auto-imunes e malignas (principalmente linfo ou mieloproliferativas).

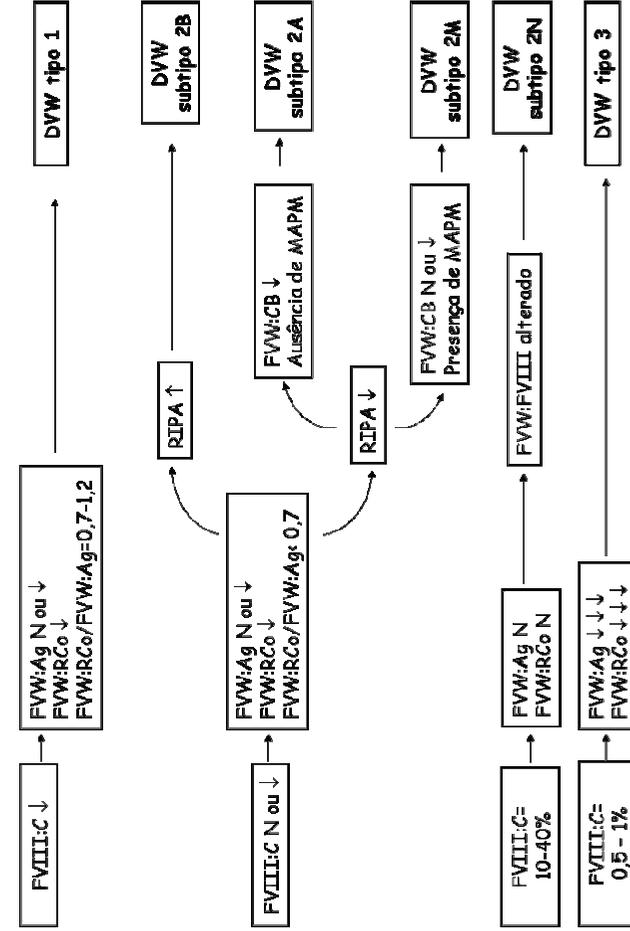
De acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), os eventos hemorrágicos que podem sugerir a presença da DVW são:

- epistaxe prolongada sem história de trauma prévio, que não cessa após 20 minutos com compressão local ou que leva à anemia ou que requer transfusão sanguínea. Devem-se considerar, ainda, as epistaxes que necessitam de intervenção médica ou que recorrem após cauterização;
- sangramentos cutâneos ou equimoses que surgem após traumatismo mínimo ou mesmo sem trauma aparente, ou que necessitam de tratamento médico;
- sangramento prolongado em ferimentos cortantes, com duração igual ou superior a 15 minutos, que necessitam de intervenção médica para cessar ou que recorrem espontaneamente dentro de sete dias;
- sangramento oral, como gengivorragia, ou após erupção dentária ou ferimentos cortantes em lábios ou língua, que necessitam de tratamento médico ou que recorre nos sete dias subsequentes;
- hemorragia gastrointestinal, que requer avaliação médica ou que causa anemia, aguda ou crônica, não explicada por lesão local;
- sangramento prolongado ou recorrente após exodontia ou cirurgia, como amigdalectomia e adenoidectomia, necessitando de avaliação médica;

- menorragia não associada a problemas uterinos; este sintoma é mais significativo quando a menorragia teve início desde a menarca, ou produz anemia, ou necessita de tratamento médico;
- sangramento prolongado de outras superfícies cutâneas ou mucosas, que requeira tratamento médico.

Uma história familiar positiva compatível com uma herança de caráter dominante da DVW requer que um familiar de primeiro grau ou dois familiares de segundo grau apresentem história evidente de sangramento cutâneo-mucoso ou exames laboratoriais compatíveis com DVW. Porém, devido à penetrância incompleta da DVW, o caráter autossômico dominante completo nem sempre é encontrado. Por outro lado, na DVW tipo 3 e no subtipo 2N, com padrão de transmissão autossômico recessivo, os pais usualmente são assintomáticos.

Figura 3 – Fluxograma proposto para o diagnóstico da doença de von Willebrand



Abreviações: FVW:Ag, antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo, co-fator ristocetina; FVIII:C, atividade coagulante do fator VIII; FVW:RCo/FVW:Ag, relação entre co-fator ristocetina e antígeno do fator de von Willebrand; FVW:FVIII, teste de ligação do FVW ao fator VIII; FVW:CB, teste de ligação do FVW ao colágeno; RIPA – *ristocetin-induced platelet aggregation* (agregação plaquetária induzida pela ristocetina); MAPM, multímeros de alto peso molecular; N, normal.

## 7 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: TRATAMENTO

O tratamento da DVW tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente quando da ocorrência de manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos. Com isso, procura-se corrigir as duas anormalidades hemostáticas: (1) a adesão e a agregação plaquetárias, que necessitam dos multímeros de peso molecular mais elevado, e (2) os baixos níveis do FVIII, que requerem o FVW como proteína transportadora.

Em geral, o nível do FVIII é o melhor preditor em caso de hemorragias relacionadas a procedimentos cirúrgicos e em tecidos moles, enquanto que a normalização do TS é um indicador de tratamento adequado para os sangramentos mucosos.

## 6 DOENÇA DE VON WILLEBRAND: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Devido à sua complexidade, o diagnóstico da DVW frequentemente é difícil e trabalhoso, exigindo paciência e persistência do médico e, principalmente, do paciente. Dependendo do sítio funcional que se apresentar alterado, somente alguns testes podem estar anormais, fazendo com que a investigação laboratorial exija um conjunto de determinações que avaliem quantitativa e funcionalmente o FVW e o FVIII. Esses exames podem ser subdivididos em testes de triagem, testes confirmatórios e testes especiais (Tabela 2).

Os exames com maior utilidade para o diagnóstico da DVW são: o estudo funcional do FVW por meio da sua atividade de co-fator de ristocetina (FVW:RCo), o teste imunológico para o FVW (FVW:Ag) e o teste que avalia a função do FVIII (FVIII:C). Considerando-se a variabilidade temporal do FVW e do FVIII, alguns autores recomendam que esses testes sejam repetidos duas vezes visando confirmar ou excluir o diagnóstico de DVW.

### 6.1 Cofator Ristocetina

A determinação do FVW:RCo requer o emprego de plasma diluído em diferentes concentrações, além de quantidade padronizada de ristocetina e plaquetas. A quantidade de ristocetina deve ser elevada em relação ao FVW para propiciar alta estimulação. Uma curva padrão, feita com plasma de referência, relaciona a diluição com a amplitude de agregação, permitindo a comparação com os resultados do paciente para quantificar a atividade do FVW, ou seja, o FVW:RCo. O FVW:RCo é baixo em todos os tipos de DVW. O teste pode ser realizado em plasma que tenha sido congelado e descongelado, e as plaquetas normais podem ser frescas ou fixadas com formalina.

## 6.2 Antígeno do Fator de von Willebrand

O teste ideal para determinação do FVW:Ag é por meio da técnica de ELISA, que emprega anticorpos contra a proteína para medir sua quantidade total no plasma. Os níveis de FVW:Ag serão baixos nos tipos de DVW quantitativos (tipos 1 e 3) e normais ou limítrofes no tipo qualitativo de DVW (tipo 2). A determinação do FVW:Ag NÃO mede a função do FVW, que deve ser realizada por intermédio da determinação do FVW:RCo.

## 6.3 Determinação da Relação entre FVW:RCo/FVW:Ag

A determinação da relação FVW:RCo/FVW:Ag orienta quanto à presença de uma anormalidade quantitativa ou qualitativa (funcional). Quando esta relação é igual ou superior a 0,7, significa que há proporcionalidade entre função e quantidade do FVW, sugerindo o diagnóstico de DVW tipo 1. Quando esta relação é inferior a 0,7, existe desproporcionalidade entre a quantidade do FVW e a sua função, o que sugere o diagnóstico de DVW tipo 2.

## 6.4 Agregação Plaquetária Induzida pela Ristocetina

No teste da agregação plaquetária induzida pela ristocetina (Ristocetin Induced Platelet Aggregation – RIPA), a ristocetina é adicionada ao plasma rico em plaquetas do paciente, visando avaliar a afinidade do FVW pelas plaquetas. Existem duas modalidades deste teste. Numa delas, adicionam-se concentrações progressivamente maiores de ristocetina, com a finalidade de ser determinada a menor concentração que produz agregação plaquetária. Na outra, a ristocetina é empregada nas concentrações de 1,2 e 0,6mg/dl: a concentração mais alta sempre estimula a agregação plaquetária do plasma normal rico em plaquetas e a menor concentração nunca estimula a agregação plaquetária do plasma normal rico em plaquetas. O uso da menor concentração tem a finalidade de observar

Os achados laboratoriais da DVW, de acordo com o subtipo, estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3 – Resultados dos testes laboratoriais em vários tipos de DVW**

| Teste              | Tipo 1 | Subtipo 2A        | Subtipo 2B        | Subtipo 2M | Subtipo 2N | Tipo 3          |
|--------------------|--------|-------------------|-------------------|------------|------------|-----------------|
| FVW:Ag             | ↓      | ↓                 | ↓                 | ↓          | N          | ↓↓↓             |
| FVW:RCo            | ↓      | ↓↓                | ↓↓                | ↓↓         | N          | ↓↓↓             |
| FVIII:C            | ↓      | ↓ ou N            | ↓ ou N            | ↓ ou N     | 5-30 UI/dL | 0,05- 0,1 UI/dL |
| FVW:RCo/<br>FVW:Ag | > 0,7  | < 0,7             | < 0,7             | < 0,7      | > 0,7      | -               |
| FVW:CB             | ↓      | ↓                 | ↓                 | ↓ ou N     | N          | ↓↓↓             |
| RIPA               | N      | ↓                 | ↑                 | ↓          | N          | ↓↓↓             |
| Multímeros         | N      | ausência dos MAPM | ausência dos MAPM |            | N          | ausentes        |

Abreviações: FVW:Ag, antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo, co-fator ristocetina; FVIII:C, atividade coagulante do fator VIII; FVW:RCo/FVW:Ag, relação entre co-fator ristocetina e antígeno do fator de von Willebrand; RIPA – *ristocetin-induced platelet aggregation*; MAPM, múltiplos de alto peso molecular; N, normal.

A Figura 3 representa o fluxograma proposto para o diagnóstico da DVW.

O TS NÃO deve ser usado rotineiramente para o diagnóstico da DVW, visto que este teste é pouco sensível e inespecífico. O resultado pode ser normal ou prolongado na DVW, uma vez que o TS é dependente do FVW intra-plaquetário. Recentemente, um equipamento conhecido como Platelet Function Analyser (PFA-100) passou a ser utilizado como uma alternativa ao TS, na investigação inicial de pacientes com suspeita de doença hemorrágica. Assim como o TS, o PFA não é específico para DVW e pode se mostrar alterado em outros defeitos da hemostasia primária.

A contagem plaquetária geralmente é normal nos pacientes com DVW, exceto no subtipo 2B, que pode apresentar plaquetopenia leve. O TTPA pode ser normal ou prolongado, na dependência dos valores do FVIII:C.

A Tabela 2 resume os testes laboratoriais para diagnóstico da DVW.

**Tabela 2 – Procedimentos laboratoriais para o diagnóstico da DVW**

|  |
|--|
| Testes de triagem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo de sangramento (TS)*</li> <li>• Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)*</li> <li>• Contagem plaquetária*</li> </ul>  |
| Testes confirmatórios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atividade do fator VIII (FVIII:C)*</li> <li>• Antígeno do fator von Willebrand (FVW:Ag)*</li> <li>• Atividade de co-fator de ristocetina (FVW:RCo)*</li> <li>• Capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB)</li> </ul>  |
| Testes especiais: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA)*</li> <li>• Padrão multimérico do FVW</li> <li>• Capacidade de ligação ao FVIII (FVW:FVIII:B)</li> <li>• Aglutinação plaquetária induzida pela botrocetina</li> <li>• FVW intraplaquetário</li> <li>• Propeptídeo do FVW (FVW:AgII)</li> <li>• Subunidades do FVW</li> </ul> |

\*testes contemplados na tabela SIA/SUS.

a tendência de resposta exagerada a este agregante, que ocorre na DVW subtipo 2B.

A RIPA é normal ou discretamente reduzida no tipo 1. No subtipo 2A a RIPA está diminuída (hipoagregante), ou seja, há necessidade de maiores concentrações de ristocetina para induzir a agregação plaquetária. Já no subtipo 2B, assim como na pseudo-DVW (ou DVW tipo plaquetário), a RIPA está aumentada, de modo que menores concentrações de ristocetina levam à agregação plaquetária (hiperagregação).

Testes de mistura de plasma/plaquetas são necessários para a distinção entre DVW subtipo 2B e pseudo-DVW. Na DVW subtipo 2B, a adição de plaquetas normais ao plasma de um paciente resulta em RIPA hiperagregante, o que não se observa na pseudo-DVW. Outra possibilidade para diferenciar a pseudo-DVW do subtipo 2B é a adição de crioprecipitado que, por conter elevadas concentrações de FVW, leva à agregação plaquetária espontânea do plasma rico em plaquetas dos pacientes com pseudo-DVW, mas não nos pacientes com DVW subtipo 2B.

## 6.5 Teste de Ligação do Fator de von Willebrand ao Colágeno

O teste de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB) reflete também a função do FVW. Este teste é bastante utilizado na Austrália e parte da Europa, não tendo se difundido muito nos Estados Unidos nem no Brasil. Em princípio, o FVW:CB é reduzido em todos os tipos de DVW (defeitos quantitativos e qualitativos). Porém, são descritos casos de DVW subtipo 2M com FVW:CB normal, de modo que a disparidade entre os resultados do FVW:RCo e do FVW:CB poderia ser utilizada para subtipagem diagnóstica, especialmente quando a análise multimérica não puder ser realizada.

## 6.6 Teste de Ligação ao FVIII

O teste de ligação ao FVIII (FVW:FVIII) é determinado por meio do método ELISA, sendo importante para o diagnóstico de DVW subtipo 2N. Neste subtipo de DVW, a ligação é praticamente ausente. Pacientes heterozigotos apresentam níveis intermediários. Pacientes com tipo 1 e 2 (que não subtipo 2N) apresentam valores normais.

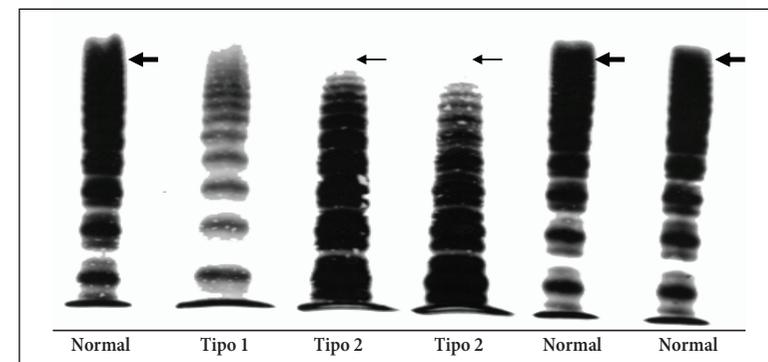
## 6.7 Análise Multimérica

A análise da estrutura do FVW, por intermédio de eletroforese em gel, permite a demonstração da migração diferencial dos diversos multímeros do fator, que possuem diferentes tamanhos. Esta avaliação auxilia a diferenciação entre os diversos tipos/subtipos da doença:

- a) Tipo 1 – todos os multímeros estão presentes, porém em quantidades reduzidas.
- b) Tipo 2 – os grandes multímeros encontram-se ausentes, exceto no subtipo 2M, que apresenta padrão multimérico semelhante ao tipo 1.
- c) Tipo 3 – apresenta redução importante ou ausência dos multímeros do FVW.

A Figura 2 ilustra a análise multimérica do FVW em diversos subtipos da doença.

Figura 2 – Análise multimérica do fator de von Willebrand



Os multímeros de alto peso molecular podem ser visualizados na parte superior do gel (setas largas). Esses multímeros encontram-se ausentes nos dois casos de DVW tipo 2 representados (setas finas). No tipo 1 existe uma redução de todos os multímeros.

## 6.8 Outros Testes

O tempo de sangramento (TS) avalia a integridade da função plaquetária e da parede vascular. A técnica recomendada é a de Ivy (valor de referência entre 1-9 minutos, em adultos), que mede o tempo de cessação do sangramento após uma pequena incisão realizada na face anterior do antebraço. Para tal, utiliza-se um dispositivo próprio descartável, que produz uma incisão de comprimento e profundidade padronizados. O TS pela técnica de Duke, que mede o TS após punção do lóbulo da orelha ou da ponta do dedo da mão por agulha, não tem valor clínico e não deve ser utilizado. O TS pode estar prolongado em doenças vasculares primárias (p. ex.: vasculites), doenças plaquetárias quantitativas (plaquetopenias) e qualitativas, além de condições que interferem na interação entre plaquetas e a parede dos vasos (adesão plaquetária), como a DVW.

O TS pode prolongar-se, ainda, após o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) e antiinflamatórios não-hormonais, devendo-se adiar a realização do exame por, pelo menos, dez dias após o uso destes medicamentos.