

BMJ Best Practice

Doença de von Willebrand

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 7 |
| Rastreamento | 7 |
| Diagnóstico | 8 |
| Caso clínico | 8 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 8 |
| Fatores de risco | 10 |
| Anamnese e exame físico | 11 |
| Exames diagnóstico | 12 |
| Diagnóstico diferencial | 15 |
| Critérios de diagnóstico | 15 |
| Tratamento | 17 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 17 |
| Visão geral do tratamento | 20 |
| Opções de tratamento | 23 |
| Novidades | 41 |
| Acompanhamento | 42 |
| Recomendações | 42 |
| Complicações | 42 |
| Prognóstico | 42 |
| Diretrizes | 44 |
| Diretrizes de diagnóstico | 44 |
| Diretrizes de tratamento | 44 |
| Recursos online | 46 |
| Referências | 47 |
| Imagens | 50 |
| Aviso legal | 51 |

Resumo

- ◇ Herança autossômica com penetração variável e expressão fenotípica.
- ◇ Geralmente, manifesta-se com sangramento mucocutâneo.
- ◇ Menorragia e hemorragia pós-parto são comuns nas mulheres afetadas.
- ◇ O sangramento nas articulações é raro e observado somente em pacientes com doença mais grave.
- ◇ A maioria dos pacientes tem a doença de von Willebrand tipo 1; os sintomas mais graves são observados nos tipos 2 e 3.
- ◇ Escores clínicos de sangramento podem ser úteis para identificar pacientes com a doença.

Definição

A doença de von Willebrand (DVW), a doença hemorrágica hereditária mais comum, deve-se a uma anormalidade quantitativa ou qualitativa do fator de von Willebrand (FVW). O FVW fornece a ligação essencial entre as plaquetas e o subendotélio vascular exposto, e também liga e estabiliza o fator de coagulação VIII.

Epidemiologia

A doença de von Willebrand (DVW) é a doença hemorrágica hereditária mais comum, afetando 66 a 100 pessoas por milhão da população geral, baseando-se o diagnóstico no encaminhamento do paciente por manifestações clínicas.[3] Exames laboratoriais sugeriram uma alta prevalência de DVW, de 1%, embora a importância clínica desse achado não seja clara e muitos pacientes sejam assintomáticos. Os níveis de fator de von Willebrand (FVW) são, em média, 30% mais baixos em pessoas do grupo sanguíneo O que naquelas que não fazem parte desse grupo sanguíneo. O distúrbio tem um padrão autossômico de transmissão, embora a penetração e a expressividade sejam variáveis. Homens e mulheres são igualmente afetados, mas, por conta do sintoma proeminente de menorragia, mulheres adolescentes e adultas são diagnosticadas com mais frequência. Os níveis de FVW são mais altos em pessoas negras que em pessoas brancas.[4] O diagnóstico de DVW é menos comum nos países em desenvolvimento. Isso provavelmente ocorre devido à falta de recursos médicos. A forma mais comum de DVW é o tipo 1, que constitui aproximadamente 75% dos casos.[5] A DVW grave (tipo 3) é responsável por apenas 5% dos casos e tem uma prevalência geral de 1 a 3 por milhão da população geral, mas é relativamente mais comum em países ou regiões onde relacionamentos consanguíneos são aceitos.[6] Os 20% restantes são compostos por variantes do tipo 2.[1]

Etiologia

A doença de von Willebrand (DVW) geralmente resulta de uma mutação no gene do fator de von Willebrand (FVW), mas a ligação não é observada em aproximadamente 30% dos casos de tipo 1. Em DVW tipo 1, a ligação é mais forte quanto menor o nível de FVW.[7] Vários fatores genéticos e ambientais identificados e não identificados afetam os níveis de FVW, incluindo idade, tipo sanguíneo, estado da tireoide, inflamação, estresse e níveis de hormônio.[8]

A DVW tipo 1 pode resultar de mutações que afetam a depuração ou expressão gênica. Os heterozigotos para mutações nulas geralmente são assintomáticos. Mutações específicas que afetam epítomos funcionais que resultam na doença tipo 2 foram identificadas; muitas delas estão no segmento do aminoácido 134 codificado pelo exon 28. As mutações que causam DVW tipo 3 geralmente são mutações sem sentido ou deslocamentos de quadro de leitura devidos a pequenas inserções ou deleções. Grandes deleções, mutações splicing e mutações de sentido incorreto são menos comuns.

Raramente, os pacientes podem desenvolver síndrome de von Willebrand (SVW) adquirida.[9] Isso geralmente é associado a distúrbios linfoproliferativos, como gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström.[9] A DVW adquirida também foi relatada com estenose aórtica, doenças mieloproliferativas e hipotireoidismo, como resultado de diversos mecanismos diferentes.

Fisiopatologia

A proteína do fator de von Willebrand (FVW) é sintetizada em células endoteliais e megacariócitos, submetida a um complexo processamento e secretada como multímeros de até 20 milhões de Daltons. Os multímeros de alto peso molecular fazem mediação da adesão de plaquetas ao subendotélio exposto nos locais de lesão vascular. O FVW também estabiliza e carrega o fator VIII, uma função que não depende do tamanho do multímero.

Pacientes com doença de von Willebrand (DVW) têm sintomas característicos de disfunção de plaquetas, principalmente sangramento de mucosa. Eles também podem ter sangramento pós-operatório excessivo, embora os sintomas de mucosa predominem em todos os casos, exceto nos tipos 2N e 3. Os sintomas são exacerbados por medicamentos que inibem a função das plaquetas, como aspirina.

Em DVW tipos 1, 2A, 2B e 2M, pode haver uma diminuição modesta no fator VIII, quantitativamente semelhante à mudança no nível do antígeno de FVW, mas o fator VIII costuma estar dentro da faixa normal.

A DVW tipo 2B é uma mutação de ganho de função que resulta no aumento da ligação do FVW às plaquetas. Com isso, o FVW é dividido mais prontamente pelo ADAMTS13 (motivos 13 do tipo desintegrina e metaloproteinase com trombospondina) e o complexo FVW plaquetário é eliminado pelo sistema reticuloendotelial. Os pacientes frequentemente têm trombocitopenia leve a moderada. Uma síndrome semelhante pode ocorrer com mutação em glicoproteína de plaqueta Ib, que também resulta na ligação espontânea ao FVW (conhecido como tipo de plaqueta ou pseudo-DVW). Elas podem ser diferenciadas misturando estudos que combinam plaquetas de paciente e de controle com plasmas de paciente e de controle. A análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) também pode fornecer uma classificação definitiva.

A DVW tipo 2N caracteriza-se por uma redução acentuada na afinidade do FVW para o fator VIII. Como consequência, o fator VIII do paciente tem uma meia-vida muito curta, e o fator VIII do plasma cai para 5% a 25% (0.05 a 0.25 unidade internacional [IU]/mL). A DVW tipo 3 é caracterizada por uma ausência completa do FVW, que resulta em níveis de fator VIII de aproximadamente 1% a 5% (0.01 a 0.05 unidade internacional [UI]/mL). Pacientes com DVW grave têm níveis de fator VIII suficientemente baixos para resultar em sangramento das articulações e outros sintomas mais típicos de hemofilia A.

Classificação

International Society on Thrombosis and Haemostasis Subcommittee sobre o Fator de von Willebrand^[1]

Tipo 1: deficiência quantitativa parcial do fator de von Willebrand (FVW)

Tipo 2: defeitos qualitativos do FVW

Tipo 2A: diminuição da adesão de plaquetas dependente do FVW decorrente de uma deficiência seletiva de multímeros de alto peso molecular

Tipo 2B: aumento da afinidade da glicoproteína de plaqueta Ib

Tipo 2M: diminuição da adesão de plaquetas dependente do FVW sem uma deficiência seletiva de multímeros de alto peso molecular; foi sugerido que pacientes raros com atividade de ligação de colágeno diminuída sem redução dos multímeros de alto peso molecular também devem estar incluídos nesse grupo

Tipo 2N: diminuição significativa da afinidade de ligação do fator VIII

Tipo 3: deficiência praticamente total do FVW

Rastreamento

População em geral

Embora o rastreamento não seja feito na população em geral, parentes de pacientes com doença de von Willebrand (DVW) são avaliados periodicamente por medição do antígeno e da função do fator de von Willebrand (FVW).

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 24 anos chega ao pronto-socorro 8 semanas pós-parto com sangramento vaginal intenso, fadiga e tontura. Foi sua primeira gestação. Ela tem uma história de menorragia desde a menarca e anemia ferropriva. Ela não teve nenhum sintoma de sangramento durante a gestação, e seu sangramento vaginal não foi excessivo nos primeiros dias depois do parto, mas continuou desde o parto e o fluxo aumentou na última semana. Sua história médica pregressa é notável devido a uma apendicectomia aos 14 anos sem complicações de sangramento, mas ela precisou voltar ao cirurgião bucal para sutura depois da extração de dentes do siso, aos 16 anos. Sua história familiar é marcada por uma irmã que tem menstruação intensa. Seu pai tinha epistaxes recorrentes quando criança, e fez diversas cauterizações como terapia.

Outras apresentações

Pacientes com doença de von Willebrand (DVW) tipo 2 ou tipo 3 geralmente apresentam sintomas de sangramento mais graves. A gravidade dos sintomas de sangramento está correlacionada com a redução da atividade funcional do fator de von Willebrand (FVW). Na doença tipo 3, o fator VIII também é bastante reduzido e pode ser suficientemente baixo para colocar o paciente em risco de sangramento nas articulações e outros sintomas que costumam ser observados em hemofilia A (deficiência do fator VIII). Sangramento gastrointestinal recorrente pode representar um problema clínico importante, principalmente em pacientes mais velhos. Pacientes com doença tipo 2N têm sintomas mais comuns para hemofilia A leve e moderada, com menos sintomas de sangramento de mucosa que outros pacientes com DVW. O diagnóstico de DVW tipo 2B pode ocorrer após o achado incidental de trombocitopenia, principalmente durante a gravidez, o que tende a reduzir ainda mais a contagem plaquetária. [2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História

Pacientes com doença de von Willebrand (DVW) tipo 1 geralmente adquirem hematomas facilmente, têm sangramento excessivo em pequenas feridas e sangramento de mucosa. Sangramento na infância é raro, embora crianças pequenas possam ter hematomas com mais facilidade e problemas de epistaxe (comum principalmente em meninos).[10] Meninas podem ter menorragia no início da menarca. O sangramento excessivo depois de procedimentos, especialmente os que envolvem membranas mucosas como tonsilectomia e extração de dentes do siso, é comum nos dois sexos.[11] No entanto, pacientes com doença tipo 1 podem não sangrar com todos os procedimentos, e a história familiar pode variar.

Em pacientes com DVW tipo 2 ou tipo 3, os sintomas de sangramento podem começar em uma idade menor que o tipo 1 e geralmente são mais graves. Pacientes com doença tipo 2A, 2B ou 2M geralmente têm história familiar clara de hereditariedade no padrão autossômico dominante. No entanto, pacientes com DVW tipo 3 geralmente têm pais assintomáticos.

Pacientes com menorragia, epistaxe crônica ou sangramento gastrointestinal podem ter histórias compatíveis com anemia, devido a sangramento contínuo e deficiência de ferro.

Publicou-se um escore de sangramento validado, útil para determinar a probabilidade de uma doença hemorrágica subjacente.[12] Ele atribui um escore (de -1 a +4) para 12 sintomas de sangramento. Teoricamente, o escore global pode variar de -3 (para ausência de sintoma de sangramento espontâneo e ausência de sangramento após cirurgia, extração de dentes e parto) a +45 para sangramento importante para todos os sintomas. Algumas revisões não incluem escores negativos. [ISTH/SSC: bleeding assessment tool]

Exame físico

O exame físico pode estar normal. Pode haver sinais de anemia como conjuntiva pálida. Hematomas são achados inespecíficos, mas hematomas muito grandes ou aqueles encontrados no tronco podem ser mais significativos. Evidência de sangramento nas articulações pode ser observada nos raros pacientes com fator VIII significativamente reduzido.

Avaliação laboratorial

O rastreamento laboratorial inicial de pacientes com sintomas de uma doença hemorrágica deve começar com tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e hemograma completo. O hemograma completo avalia anemia e trombocitopenia. Além disso, o nível de fibrinogênio e o tempo de trombina podem ser avaliados opcionalmente.

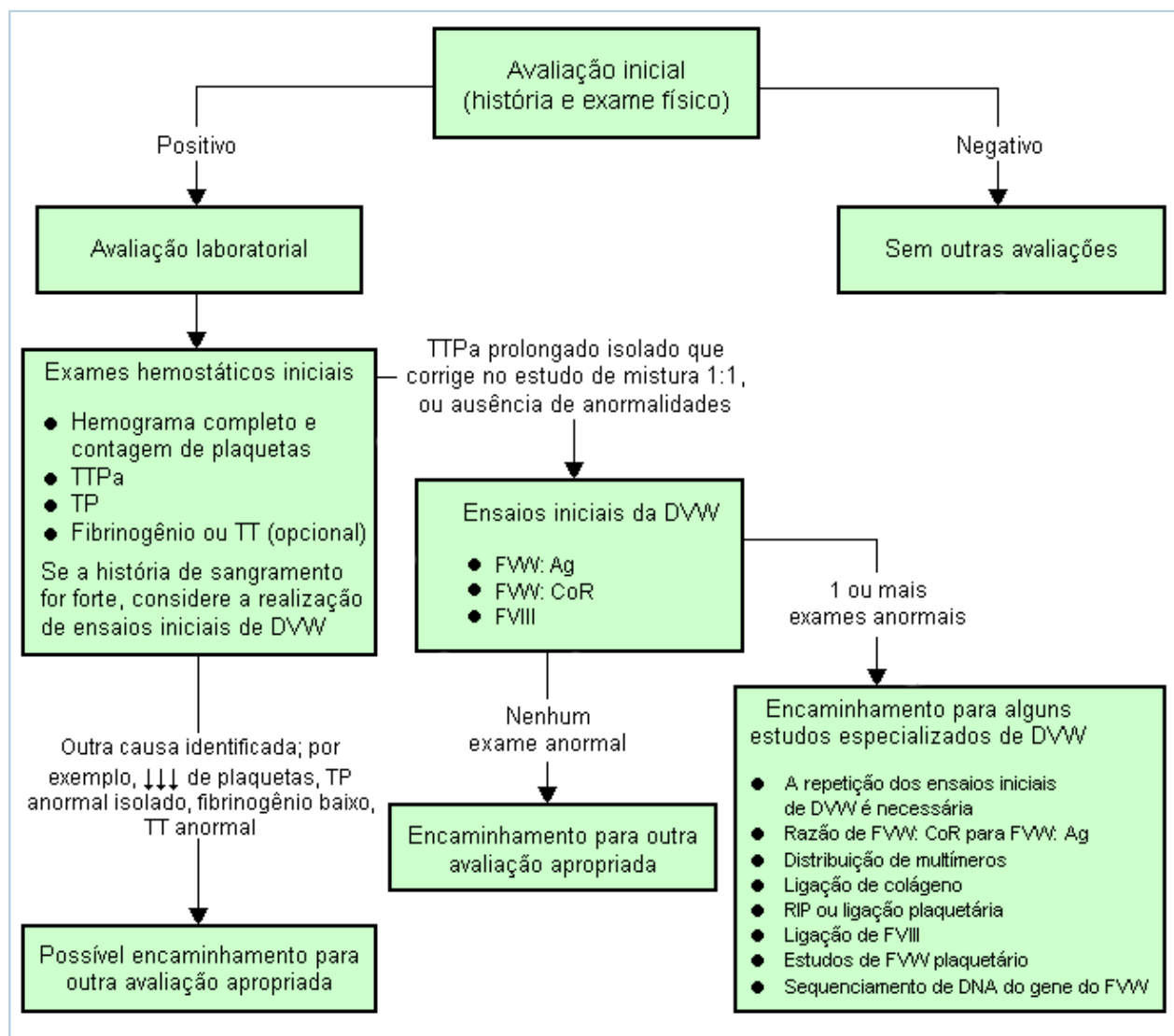
O tempo de sangramento, usado no passado como um exame de rastreamento para hemostasia dependente de plaquetas, não é sensível nem específico o suficiente para ser útil no diagnóstico de DVW.[13]

Exames mais recentes, principalmente o analisador da função plaquetária (PFA-100), têm melhores características de teste que o tempo de sangramento, mas ainda não são sensíveis o suficiente para excluir todos os casos de DVW.[14] Além disso, um diagnóstico específico não decorre diretamente de um resultado anormal, e será necessário realizar novos testes: antígeno do fator de von Willebrand (FVW), atividade do FVW por cofator de ristocetina e ligação ao colágeno e atividade do fator VIII.[11] Avanços em exames laboratoriais tornaram a avaliação da função do FVW mais complicada e os laboratórios podem aplicar diversos ensaios diferentes.[15]

Nos tipos de DVW 1, 2A, 2B e 2M, os níveis do fator VIII são variavelmente diminuídos, mas não menores que os níveis do antígeno do FVW, a menos que a mutação do tipo 2N também esteja presente. Em DVW tipo 1 leve e nos tipos 2A, B e M, o fator VIII pode não ser suficientemente baixo para resultar em um TTPa prolongado e, assim, um TTPa normal não exclui esses diagnósticos. Em pacientes com resultados anormais, uma análise de múltiplo do FVW pode ajudar na classificação, especialmente quando a atividade é reduzida em relação ao antígeno. A comparação entre antígeno do fator de von Willebrand (FVW:Ag), atividade do fator de von Willebrand cofator de ristocetina (FVW:CoR) e capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:LC) pode fornecer informações semelhantes. Em pacientes com disfunção do FVW (relação atividade/antígeno <0.6), a aglutinação de plaquetas para baixa concentração de ristocetina deve ser medida; no tipo 2B de DVW, a sensibilidade a esse reagente é aumentada. Análise da mutação (sequenciamento do gene), ensaios para anticorpos do FVW e estudos de agregação plaquetária podem ser indicados em alguns pacientes.

Como o FVW varia muito em um mesmo paciente, exames anormais devem ser repetidos e 2 resultados iguais obtidos para um diagnóstico definitivo. Se a história ou o escore de sangramento indicar que uma anormalidade da hemostasia está presente, mas os exames iniciais de DVW forem normais, novas investigações específicas para plaqueta, coagulação ou anormalidades da parede vascular devem ser realizadas. Os testes e diagnósticos realizados durante a gestação não são confiáveis devido ao aumento associado de síntese do FVW.[2]

Algoritmo de diagnóstico



Algoritmo de diagnóstico para a doença de von Willebrand. TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; FVIII: fator VIII; TP: tempo de protrombina; RIPA: aglutinação de plaquetas induzida por ristocetina; TT: tempo de trombina; DVW: doença de von Willebrand; FVW:Ag: antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo: atividade do FVW por cofator de ristocetina; FVW:CB: ligação do fator de Von Willebrand ao colágeno

Adaptado de: National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines; 2008; usado com permissão

Fatores de risco

Fortes

história familiar positiva

- Heterozigotos para os tipos 2N e 3 geralmente são assintomáticos.

relacionamentos consanguíneos

- A doença de von Willebrand (DVW) grave (tipo 3) é mais comum em países ou regiões onde relacionamentos consanguíneos são aceitos.[6]

Fracos**distúrbios linfoproliferativos**

- Embora seja rara, a síndrome de von Willebrand adquirida geralmente é associada a distúrbios linfoproliferativos, como gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mieloma múltiplo ou macroglobulinemia de Waldenström.[9]

estenose aórtica

- Descobriu-se que a síndrome de von Willebrand adquirida está associada à estenose aórtica.

doenças mieloproliferativas

- Descobriu-se que a síndrome de von Willebrand adquirida está associada a doenças mieloproliferativas.

hipotireoidismo

- Descobriu-se que, raramente, a síndrome de von Willebrand adquirida está associada ao hipotireoidismo, pois a síntese do fator de von Willebrand (FVW) depende do hormônio tireoidiano.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem história familiar positiva e relacionamentos consanguíneos.

sangramento de pequenas feridas (comum)

- O sangramento excessivo ou prolongado pode ser um indicador de doenças hemorrágicas, incluindo doença de von Willebrand (DVW).

sangramento pós-operatório (comum)

- Sangramento excessivo e/ou necessidade de voltar ao hospital para controlar um ressangramento pode indicar uma doença hemorrágica. Isso tende a ser mais frequente com procedimentos que envolvem membranas mucosas, como tonsilectomia e extrações odontológicas.

história familiar de sangramento (comum)

- Um forte indicador para alguns tipos de DVW. Geralmente segue um padrão autossômico dominante, exceto para doença tipos 2N e 3, que são uma herança recessiva.

hematomas excessivos ou facilidade de adquiri-los (comum)

- Hematomas muito grandes ou hematomas no tronco ou outras áreas não normalmente expostas a lesões podem indicar doenças hemorrágicas.

menorragia (comum)

- Menstruação associada a absorventes encharcados em 1 hora, anemia, diminuição de ferritina e escore do gráfico pictórico de avaliação do sangue >100 estão fortemente correlacionados ao diagnóstico de menorragia.^{[16] [17]}

Outros fatores de diagnóstico

hemorragia digestiva (comum)

- Mais comum em pacientes com doença tipo 2 ou 3. Os pacientes devem ser avaliados para verificar a presença de uma causa anatômica. O sangramento gastrointestinal também está associado a angiodisplasia, sobretudo no contexto de estenose aórtica e síndrome de von Willebrand adquirida.

epistaxe (comum)

- Mais sugestiva se prolongada (>30 minutos) ou requer intervenção médica para controlar o sangramento.

transfusões sanguíneas (incomum)

- Uma história de necessidade de transfusão pós-operatória várias vezes ou de anemia significativa pode ser um indicador indireto de doenças hemorrágicas.

hemartrose (incomum)

- Raro, exceto com níveis do fator VIII <5% do normal.

sangramento no sistema nervoso central (incomum)

- Raro, exceto em pacientes com doença grave.

hematúria (incomum)

- A DVW pode exacerbar o risco de sangramento das lesões subjacentes. Os pacientes devem ser avaliados para verificar a presença de uma causa anatômica.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|--|--|
| tempo de protrombina (TP) <ul style="list-style-type: none"> • Uma mensuração da via extrínseca da coagulação. O intervalo de referência é geralmente de 12-15 segundos. Pode ser medido no sangue total, mas geralmente é medido no plasma. Exige um tubo com citrato líquido, que deve estar bem cheio. Normalmente, o TP está dentro do intervalo de referência em DVW. | dentro do intervalo de referência em doença de von Willebrand (DVW) |

| Exame | Resultado |
|--|--|
| tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) <ul style="list-style-type: none"> • Prolongado somente se o fator VIII for suficientemente reduzido; geralmente, deve ser menor que aproximadamente 35% do normal. O valor exato depende de cada laboratório. • Um valor normal de TTPa não exclui o diagnóstico de DVW. | prolongado se a atividade do fator VIII for menor que aproximadamente 35% do normal |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Usado como um exame de rastreamento inicial e avalia diversos parâmetros do sangue. Especificamente, avalia número e morfologia das plaquetas, que devem ser normais na maioria dos pacientes com DVW, exceto nos portadores de DVW tipo 2B. | resultados geralmente normais com DVW, exceto no tipo 2B, quando a contagem plaquetária pode ser reduzida |
| antígeno do fator de von Willebrand (FVW) <ul style="list-style-type: none"> • Valores limítrofes (40% a 60% do normal) não são diagnósticos e indicam apenas marginalmente a probabilidade de DVW tipo 1.[7] Algumas autoridades designam 0.3 a 0.5 unidade internacional (UI)/mL como "fator de von Willebrand (FVW) baixo" e não DVW.[18] • Repita o teste se o resultado estiver dentro do intervalo normal, mas o diagnóstico for suspeito. • Os níveis de FVW são mais baixos nos pacientes com sangue do tipo O. • Os níveis aumentam com exercício, inflamação e estresse, e variam de acordo com o ciclo menstrual.[8] | diagnóstico de DVW se <0.30 unidade internacional (UI)/mL |
| ensaio da função do fator de von Willebrand (ensaios de cofator de ristocetina e ligação ao colágeno) <ul style="list-style-type: none"> • Os valores diminuem paralelamente ao antígeno do FVW, exceto na doença do tipo 2. • O ensaio do cofator de ristocetina e o ensaio de ligação ao colágeno medem a função do FVW e os resultados normalmente são amplamente consistentes. | diagnóstico da DVW se <0.30 unidade internacional (UI)/mL; a razão da função do fator de von Willebrand (FVW) com o antígeno do FVW <0.6 é condizente com o diagnóstico de DVW do tipo 2 |
| atividade do fator VIII <ul style="list-style-type: none"> • O valor da atividade do fator VIII é frequentemente mais alto que o nível do antígeno do fator de von Willebrand (FVW) na DVW do tipo 1. Em DVW tipo 2N, é menor que o antígeno do FVW. | pode ser reduzida, mas geralmente dentro do intervalo normal |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| análise do multímero do fator de von Willebrand <ul style="list-style-type: none"> • O exame deve ser solicitado se a análise do fator de von Willebrand (VWF) for anormal. Os multímeros do FVW são sensíveis a condições onde pode ocorrer degradação e requerem sofisticação técnica. Deve-se tomar cuidado com o manuseio da amostra e a experiência laboratorial. • A comparação entre atividade do fator de von Willebrand cofator de ristocetina (FVW:CoR) e capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:LC) frequentemente pode fornecer informações úteis na presença de multímeros de alto peso molecular. | tipo 1: todos os multímeros presentes, reduzida em intensidade; tipo 2A: perda de multímeros de peso molecular médio e alto; tipo 2B: perda de multímeros de alto peso molecular; tipo 2M: multímeros normais |

| Exame | Resultado |
|--|--|
| teste da agregação plaquetária <ul style="list-style-type: none"> Usado quando a razão entre função e antígeno do FVW é <0.6. O teste da agregação plaquetária clássica não é útil, exceto para detectar o aumento da sensibilidade à ristocetina para diagnóstico de DVW tipo 2B. | a aglutinação de plaquetas para baixas concentrações de ristocetina (<0.7 mg/mL) condiz com o diagnóstico de DVW tipo 2B |
| ensaio de ligação do fator VIII – fator de von Willebrand <ul style="list-style-type: none"> Realizado somente em alguns laboratórios de referência. | ligação diminuída no tipo 2N |
| testes da função tireoidiana (TFTs) <ul style="list-style-type: none"> A síndrome de von Willebrand adquirida tem sido relatada em hipotireoidismo. O hormônio estimulante da tireoide (TSH) é elevado em hipotireoidismo primário; diminuído ou normal em hipotireoidismo central. | podem ser condizentes com hipotireoidismo |
| eletroforese de proteínas séricas <ul style="list-style-type: none"> A síndrome de von Willebrand adquirida pode ser observada em pacientes com gamopatias monoclonais. Solicitado para pacientes com história compatível com uma doença hemorrágica adquirida. | pode ser compatível com gamopatia monoclonal |

Novos exames

| Exame | Resultado |
|---|---|
| análise da mutação <ul style="list-style-type: none"> Mais disponível para DVW tipo 2. Mais informações para os tipos 1 e 3 estão sendo disponibilizadas. | mutações condizentes com o diagnóstico de DVW |
| PFA-100 e outros analisadores da função plaquetária <ul style="list-style-type: none"> O PFA-100 tem melhores características de desempenho que o tempo de sangramento desatualizado, mas ele e outros dispositivos de exame não são sensíveis e específicos o suficiente para serem amplamente recomendados para o diagnóstico de DVW. Seu papel não foi claramente definido.^[14] | resultados anormais são específicos do dispositivo |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|--|---|
| Hemofilia A leve | <ul style="list-style-type: none"> Os sintomas de sangramento podem ser semelhantes, embora pacientes com doença de von Willebrand (DVW) costumem ter mais sintomas de sangramento de mucosa. Por história familiar, a DVW é herdada em um padrão autossômico e a hemofilia em um padrão ligado ao cromossomo X. No entanto, devido à alta taxa de mutação em hemofilia A e à expressividade variável em DVW, uma história familiar positiva pode estar ausente em ambas. | <ul style="list-style-type: none"> Pacientes com hemofilia A têm fator VIII reduzido, mas níveis normais de antígeno e atividade do fator de von Willebrand (FVW). Na DVW, os 3 são reduzidos. Estudos especiais de ligação ou análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) são necessários para diferenciar DVW tipo 2N de hemofilia A. |
| Distúrbio de função plaquetária hereditário | <ul style="list-style-type: none"> Os distúrbios de função plaquetária e a DVW têm sintomas de sangramento de mucosa predominantes. Distúrbios raros e graves de função plaquetária, como a trombastenia de Glanzmann e a síndrome de Bernard-Soulier, são herdados em um padrão autossômico recessivo, mas a maioria dos distúrbios de função plaquetária herdados é autossômica dominante. | <ul style="list-style-type: none"> O teste de agregação plaquetária é anormal em distúrbios plaquetários hereditários e normal em DVW. Em DVW não tipo 2B, pode haver sensibilidade reduzida para aglutinação plaquetária induzida por ristocetina, mas isso é menos sensível para o diagnóstico de DVW que o ensaio do cofator de ristocetina. |

Critérios de diagnóstico

International Society on Thrombosis and Haemostasis Subcommittee sobre o Fator de von Willebrand^[1]

Uma doença hemorrágica causada por defeitos hereditários na concentração, estrutura ou função do fator de von Willebrand (FVW). Classificado por tipos: 1, 2A, 2B, 2M, 2N e 3.

Diretrizes de consenso do National Heart Lung and Blood Institute para diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand^[19]

Diagnóstico com base em história pessoal de sangramento, história familiar e valores laboratoriais.

Diagnóstico e manejo da doença de von Willebrand: uma diretriz da United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization aprovada pelo British Committee for Standards in Haematology^[18]

Diagnóstico com foco nas consequências práticas para o manejo. Diferencia doença de von Willebrand (DVW) de pessoas com "FVW baixo" como um fator de risco para sangramento. Quando a atividade FVW está na faixa de 0.3 a 0.5 unidade internacional (UI)/mL, isso não deve induzir ao diagnóstico de FVW na ausência de história de sangramento.

Abordagem passo a passo do tratamento

Exceto em pacientes com hemorragia espontânea recorrente, quando a terapia profilática pode ter algum benefício, o tratamento da doença de von Willebrand (DVW) é direcionado aos sintomas de sangramento ou para evitar sangramento em cirurgias ou outro procedimento. A abordagem de tratamento varia com o tipo de DVW. Pacientes com hemorragia grave, quando o tipo é desconhecido, devem ser tratados como se tivessem DVW grave (tipo 3) até que mais informações laboratoriais e/ou da história da doença permitam a identificação do tipo específico de DVW. Pacientes com hemorragia grave ativa precisam de ressuscitação conforme apropriado, além de tratamentos específicos para DVW.

Em geral, pacientes com doença tipo 1 submetidos a procedimentos complexos ou que têm sintomas de sangramento que não respondem à terapia e pacientes com doença tipo 2 ou 3 devem ser tratados por (ou ter o apoio de) um hematologista com experiência no tratamento de pacientes com doenças hemorrágicas.

As terapias padrão para DVW podem ser ineficazes para síndrome de von Willebrand adquirida, e devem-se procurar recomendações de especialistas ao tratar esses pacientes.

DVW tipo 1

Todos os pacientes com DVW tipo 1 devem ser examinados para verificar se respondem à desmopressina, a menos que seu uso seja contraindicado (por exemplo, pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca ou outras condições tratadas com diuréticos, polidipsia psicogênica e polidipsia em dependência alcoólica). Portanto, ela geralmente é evitada em pacientes mais velhos e crianças pequenas (<2 anos) para quem a hiponatremia é um perigo específico. O uso em crianças é possível com monitoramento cuidadoso. O uso de desmopressina resulta na liberação de fator de von Willebrand (FVW) e do fator VIII das reservas endoteliais.[3] Os pacientes devem ter um aumento de pelo menos 3 a 5 vezes no fator VIII e no FVW em 30 minutos a 1 hora após a administração intravenosa ou subcutânea e 1 hora depois da administração intranasal, com os valores resultantes dentro do intervalo normal. Alguns pacientes com DVW tipo 1 têm depuração acelerada de FVW e, assim, uma mensuração de queda também deve ser obtida 4 a 6 horas depois da administração. Pacientes com "FVW baixo" que apresentam história de sangramento podem responder bem à desmopressina, embora a deficiência de FVW não seja a causa primária de sangramento.

Em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos onde qualquer aumento no sangramento é arriscado, como um procedimento neurocirúrgico e/ou quando níveis constantes de FVW são necessários por vários dias, um concentrado com FVW deve ser usado. A terapia antifibrinolítica (ácido aminocapróico ou ácido tranexâmico) pode ser usada para profilaxia ou tratamento, em conjunto com desmopressina ou concentrado de fator, conforme a necessidade para procedimentos que envolvem membranas mucosas (ou seja, trato gastrointestinal [GI], boca ou trato geniturinário). Em pacientes que não respondem à desmopressina, ou que têm contraindicações para sua utilização, FVW e/ou terapia antifibrinolítica podem ser usados antes de procedimentos que envolvam membranas mucosas e não mucosas.

Gestação

- Durante a gravidez, as pacientes com DVW tipo 1, sobretudo se for leve, podem apresentar um aumento considerável nos níveis de FVW. Isso pode resultar em níveis de FVW normais no momento do parto; nesse caso, não é necessário realizar nenhum tratamento nem adotar nenhuma medida especial. Caso a atividade do FVW não volte ao normal, como em outras

circunstâncias, deve-se usar desmopressina ou um concentrado com fator de von Willebrand (FVW).[2] É seguro administrar desmopressina durante a gravidez, mas essa substância não deve ser usada na presença de pré-eclâmpsia.

- Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

DVW tipo 2

Alguns pacientes com DVW tipos 2A e 2M podem ter uma resposta à desmopressina, permitindo sua utilização para pequenos procedimentos, especialmente em combinação com a terapia antifibrinolítica. A resposta desses pacientes deve ser avaliada >1 semana antes de qualquer tratamento planejado.[3]

A desmopressina geralmente é ineficaz no tipo 2B (embora sua utilização nesse cenário tenha sido relatada) e pode piorar a trombocitopenia. A desmopressina é ineficaz no tipo 2N, pois resulta na liberação de uma proteína com defeito, embora o pequeno aumento no fator VIII às vezes possa ser benéfico. Nesses pacientes, concentrados com FVW podem ser usados para sangramento em membranas não mucosas.

O sangramento de membrana mucosa (isto é, trato gastrointestinal, boca ou trato geniturinário) pode responder à terapia antifibrinolítica. A maioria dos procedimentos cirúrgicos e o sangramento refratário à terapia antifibrinolítica requer concentrados com FVW.[3] [20] [21] Pacientes com DVW tipo 2B raramente precisam de transfusão de plaquetas.

Gestação

- Embora os níveis de FVW possam aumentar durante a gestação, a atividade funcional na DVW tipo 2 raramente entrará no nível normal, sendo necessária a reposição de FVW.[2]
- Caso a atividade de FVW não volte ao normal e a paciente apresente resposta clínica à desmopressina, esse tratamento pode ser usado como uma alternativa ao concentrado com fator de von Willebrand (FVW).[2] É seguro administrar desmopressina durante a gravidez, mas essa substância não deve ser usada na presença de pré-eclâmpsia.
- Na DVW tipo 2B, a trombocitopenia pode piorar com a gestação, e o concentrado do fator e transfusão de plaquetas são necessários para o parto.
- Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

DVW tipo 3

Pacientes com DVW tipo 3 precisam de tratamento com concentrados de FVW.[3] [20] Exceto em uma emergência, o crioprecipitado deve ser evitado devido à ausência de inativação viral. Na maioria dos países, um concentrado com FVW inativado de forma viral está disponível.

A maioria dos concentrados com fator de von Willebrand (FVW) contém FVW e fator VIII e, portanto, são eficazes imediatamente. Em pacientes que recebem apenas FVW, os níveis endógenos do fator VIII levam aproximadamente 6 a 8 horas para atingir níveis hemostáticos.[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.

Para cirurgia eletiva, o tratamento com concentrado de FVW de alta pureza deve começar pelo menos 8 horas antes da cirurgia planejada. A terapia antifibrinolítica é um tratamento útil isoladamente ou como terapia adjuvante para sangramento de mucosa (isto é, envolvendo o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos, embora os pacientes com DVW tipo 3 provavelmente precisem de concentrados de fator para os episódios de sangramento em decorrência de seu fenótipo de sangramento mais grave. A transfusão de plaquetas pode ser útil em pacientes raros com sangramento contínuo apesar do tratamento com concentrados com FVW.[20]

Gestação

- Na DVW tipo 3 não há aumento do FVW durante a gravidez, e a reposição de FVW é necessária para o parto e outros procedimentos. Geralmente, a reposição durante a gestação não é necessária, a menos que haja sangramento ou algum fator de risco adicional.[2]
- Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

Todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com menorragia crônica ou recorrente

Terapia hormonal pode ser usada para tratar menorragia quando os benefícios do tratamento são superiores aos riscos. Compostos que contêm estrogênio também podem ser eficazes em sangramento gastrointestinal refratário, embora as evidências sejam anedóticas. Para menorragia, os contraceptivos de estrogênio/progestogênio e somente de progesterona geralmente diminuem o fluxo sanguíneo menstrual.[18] [22]

Documentou-se a eficácia da terapia antifibrinolítica no tratamento de menorragia em mulheres sem doenças hemorrágicas. A eficácia do ácido aminocaproico no tratamento de menorragia é presumida com base em estudos que usam ácido tranexâmico; a dose menor pode ser eficaz e mais bem tolerada.[17]

A desmopressina constitui uma terapia alternativa para menorragia em pacientes que não respondem ou não toleram outras medidas, mas evidências quanto ao benefício são inconclusivas[23] [24]. Embora evidências em mulheres com DVW sejam raras, demonstrou-se que o DIU com liberação de progestogênio é eficaz no tratamento de menorragia em mulheres sem doenças hemorrágicas.

Todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento crônico ou recorrente ou com menorragia refratária ao tratamento

O concentrado com FVW profilático tem sido usado para impedir o sangramento em pacientes que tiveram sangramento recorrente. Pacientes e/ou membros da família podem ser instruídos a fazer infusão doméstica. Pacientes com DVW tipo 3 ocasionalmente podem desenvolver anticorpos para FVW após tratamento com FVW. Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]

Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área. O concentrado com fator de von Willebrand (FVW) é o tratamento de primeira escolha para o sangramento recorrente. Não

há dados sobre a administração de ácido tranexâmico em longo prazo durante a gestação, mas sabe-se que ele atravessa a placenta.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Inicial | | (resumo) |
|---|----------------|--|
| tipo de doença de von Willebrand (DVW) desconhecido com hemorragia intensa ativa | | |
| | 1a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | adjunto | transfusão plaquetária |
| | 2a | crioprecipitado |
| | adjunto | transfusão plaquetária |
| todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento grave não controlado por desmopressina, antifibrinolíticos e concentrados com fator de von Willebrand (FVW) | | |
| | 1a | transfusão plaquetária |
| | 2a | crioprecipitado |

| Agudo | | (resumo) |
|---|----------------|--|
| todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento intenso ou antes de procedimentos com alto risco de sangramento (inclusive casos em que altos níveis contínuos de fator de von Willebrand [FVW] são necessários por vários dias): com ou sem envolvimento de mucosa | | |
| | 1a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | adjunto | terapia antifibrinolítica |
| todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com pequenos sangramentos ou antes de procedimentos: comprometimento das membranas mucosas | | |

| Agudo | | (resumo) |
|---|---------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ resposta a desmopressina conhecida ■ ausência conhecida de resposta à desmopressina | 1a | terapia antifibrinolítica |
| | mais | desmopressina |
| DVW tipo 1, 2A ou 2M: resposta à desmopressina com sangramento de mucosa moderado ou sangramento pequeno/moderado fora de mucosa ou antes de procedimentos que não envolvem membranas mucosas: não gestante | | |
| | 1a | desmopressina |
| | adjunto | terapia antifibrinolítica |
| | 2a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | adjunto | terapia antifibrinolítica |
| DVW tipo 1, 2A ou 2M: sem resposta à desmopressina com sangramento de mucosa moderado ou sangramento pequeno/moderado fora de mucosa ou antes de procedimentos que não envolvem membranas mucosas: não gestante | | |
| | 1a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | adjunto | terapia antifibrinolítica |
| DVW tipo 3, 2B ou 2N: todos os sangramentos ou procedimentos, exceto pequenos sangramentos de mucosa, ou antes de pequenos procedimentos que envolvem superfícies mucosas: não gestante | | |
| | 1a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | adjunto | terapia antifibrinolítica |
| DVW de todos os tipos: gestante | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ com trombocitopenia | 1a | concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |
| | 2a | desmopressina |
| | mais | transfusão plaquetária |

| Em curso | | (resumo) |
|---|----|---|
| todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com menorragia crônica ou recorrente | | |
| | 1a | terapia hormonal oral |
| | 1a | terapia antifibrinolítica |
| | 2a | desmopressina |
| | 2a | Dispositivo intrauterino |
| Todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento crônico ou recorrente ou com menorragia refratária ao tratamento | | |
| | 1a | profilaxia usando concentrado com fator de von Willebrand (FVW) |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

tipo de doença de von Willebrand (DVW) desconhecido com hemorragia intensa ativa

1a

concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

- » Pacientes com hemorragia grave ativa precisam de ressuscitação conforme apropriado, além de tratamentos específicos para DVW.
- » Esses pacientes devem ser tratados como se tivessem DVW tipo 3, até que mais informações laboratoriais e/ou da história da doença permitam identificar o tipo específico de DVW.
- » A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.
- » Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.
- » Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]
- » Geralmente, as gestantes com hemorragia intensa devem receber o mesmo tratamento de não gestantes. Não há dados sobre a administração de ácido tranexâmico em longo prazo durante a gestação, mas sabe-se que ele atravessa a placenta. Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar,

Inicial

- incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.
- adjunto transfusão plaquetária**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » A transfusão de plaquetas pode ser útil em pacientes raros com sangramento contínuo apesar do tratamento com concentrados com fator de von Willebrand (FVW).[\[20\]](#)
- 2a crioprecipitado**
- » Pacientes com hemorragia grave ativa precisam de ressuscitação conforme apropriado, além de tratamentos específicos para DVW.
- » Exceto em uma emergência, o crioprecipitado deve ser evitado devido à ausência de inativação viral. Na maioria dos países, o concentrado com fator de von Willebrand (FVW) inativado de forma viral está disponível e deve ser usado em vez do crioprecipitado.
- adjunto transfusão plaquetária**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » A transfusão de plaquetas pode ser útil em pacientes raros com sangramento contínuo apesar do tratamento com crioprecipitado.[\[20\]](#)

todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento grave não controlado por desmopressina, antifibrinolíticos e concentrados com fator de von Willebrand (FVW)

- 1a transfusão plaquetária**
- » Em pacientes com sangramento refratário à terapia de reposição de plasma, as plaquetas são uma fonte útil de fator de von Willebrand (FVW), que é liberado no local da lesão. O FVW plaquetário está ausente em pacientes com DVW tipo 3.
- » Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área
- 2a crioprecipitado**
- » Usado como concentrado de fator, mas tem risco maior de transmissão viral.

Agudo

todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento intenso ou antes de procedimentos com alto risco de sangramento (inclusive casos em que altos níveis contínuos de fator de von Willebrand [FVW] são necessários por vários dias): com ou sem envolvimento de mucosa

1a

concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

- » Em pacientes com sangramento grave ou submetidos a procedimentos cirúrgicos onde qualquer aumento no sangramento é arriscado, como um procedimento neurocirúrgico e/ou quando níveis constantes de fator de von Willebrand (FVW) são necessários por vários dias, um concentrado com FVW deve ser usado.
- » Envolvimento de mucosa inclui o trato gastrointestinal, a boca e o trato geniturinário, enquanto a ausência de envolvimento de mucosa exclui esses locais.
- » A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.
- » Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.
- » Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]
- » Geralmente, as gestantes com hemorragia intensa devem receber o mesmo tratamento de não gestantes. Não há dados sobre a administração de ácido tranexâmico em longo

Agudo

adjunto

prazo durante a gestação, mas sabe-se que ele atravessa a placenta. Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

terapia antifibrinolítica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias; adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves. A dosagem repetida isoladamente pode ser eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Pode ser usado em combinação com o concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos que não envolvem membrana mucosa.

» O ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

Agudo

todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com pequenos sangramentos ou antes de procedimentos: comprometimento das membranas mucosas

todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com pequenos sangramentos ou antes de procedimentos: comprometimento das membranas mucosas

1a

terapia antifibrinolítica

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias; adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves. A dosagem repetida isoladamente pode ser eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Usado em combinação com desmopressina ou concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário).

» O ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha entre as duas vias depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

» As gestantes devem receber o mesmo tratamento de não gestantes. Não há dados sobre a administração de ácido tranexâmico

Agudo

■ resposta a desmopressina conhecida mais

em longo prazo durante a gestação, mas sabe-se que ele atravessa a placenta. Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

desmopressina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desmopressina**: crianças >2 anos de idade e adultos: 0.3 micrograma/kg/dose por via intravenosa/subcutânea 30 minutos antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

OU

» **desmopressina nasal**: crianças >2 anos de idade e adultos <50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas em uma narina 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta; adultos >50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas nas duas narinas 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

» A desmopressina pode ser usada como adjuvante da terapia antifibrinolítica em pacientes que respondem a esse medicamento.

» Todos os pacientes com DVW tipo 1, 2A ou 2M devem ser examinados para verificar se respondem à desmopressina, a não ser que seu uso seja contraindicado (por exemplo, pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca ou outras condições que são tratadas com diuréticos, polidipsia psicogênica e polidipsia em dependência alcoólica).

» A desmopressina geralmente é ineficaz no tipo 2B (embora sua utilização nesse cenário tenha sido relatada) e pode piorar a trombocitopenia. A desmopressina é ineficaz no tipo 2N, pois resulta na liberação de uma proteína com defeito.

» A resposta dos pacientes deve ser avaliada >1 semana antes de qualquer tratamento planejado. A dose de teste é igual a uma única dose de tratamento de desmopressina.

Agudo

■ ausência conhecida de resposta à desmopressina

mais

- » A via intravenosa ou subcutânea é recomendada para tratamento de pacientes hospitalizados e cirurgia, enquanto a via intranasal é usada para permitir que os pacientes façam o tratamento em casa.
- » Os pacientes devem ter um aumento de pelo menos 3 a 5 vezes no fator VIII e no fator de von Willebrand (FVW) em 30 minutos a 1 hora após a administração intravenosa ou subcutânea e 1 hora depois da administração intranasal, com os valores resultantes dentro do intervalo normal. Alguns pacientes com DVW tipo 1 têm depuração acelerada de FVW e, assim, uma medição de queda também deve ser obtida 4-6 horas depois da administração.
- » A taquifilaxia ocorre após repetir a dosagem; geralmente, a desmopressina não é administrada por >3 dias por esse motivo.

concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » O concentrado com fator de von Willebrand (FVW) pode ser usado em: pacientes com DVW tipo 1, 2A ou 2M que não respondem à desmopressina; pacientes com DVW tipo 3, 2B ou 2N; e pacientes que têm contraindicações ao uso de desmopressina (isso inclui pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca ou outras condições que são tratadas com diuréticos, polidipsia psicogênica e polidipsia em dependência alcoólica).
- » A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.^[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.
- » Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.

Agudo

» Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]

DVW tipo 1, 2A ou 2M: resposta à desmopressina com sangramento de mucosa moderado ou sangramento pequeno/moderado fora de mucosa ou antes de procedimentos que não envolvem membranas mucosas: não gestante

1a desmopressina

Opções primárias

» **desmopressina**: crianças >2 anos de idade e adultos: 0.3 micrograma/kg/dose por via intravenosa/subcutânea 30 minutos antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

OU

» **desmopressina nasal**: crianças >2 anos de idade e adultos <50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas em uma narina 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta; adultos >50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas nas duas narinas 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

» Todos os pacientes com DVW tipo 1, 2A ou 2M devem ser examinados para verificar se respondem à desmopressina, a não ser que seu uso seja contraindicado (por exemplo, pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca ou outras condições que são tratadas com diuréticos, polidipsia psicogênica e polidipsia em dependência alcoólica).

» Envolvimento de mucosa inclui o trato gastrointestinal, a boca e o trato geniturinário.

» A desmopressina geralmente é ineficaz no tipo 2B (embora sua utilização nesse cenário tenha sido relatada) e pode piorar a trombocitopenia. A desmopressina é ineficaz no tipo 2N, pois resulta na liberação de uma proteína com defeito.

Agudo

- » A resposta dos pacientes deve ser avaliada >1 semana antes de qualquer tratamento planejado. A dose de teste é igual a uma única dose de tratamento de desmopressina.
- » A via intravenosa ou subcutânea é recomendada para tratamento de pacientes hospitalizados e cirurgia, enquanto a via intranasal é usada para permitir que os pacientes façam o tratamento em casa.
- » Os pacientes devem ter um aumento de pelo menos 3 a 5 vezes no fator VIII e no fator de von Willebrand em 30 minutos a 1 hora após a administração intravenosa ou subcutânea e 1 hora depois da administração intranasal, com os valores resultantes dentro do intervalo normal. Alguns pacientes com DVW tipo 1 têm depuração acelerada de fator de von Willebrand (FVW) e, assim, uma medição de queda também deve ser obtida 4-6 horas depois da administração.
- » A taquifilaxia pode ocorrer após repetir a dosagem: geralmente, a desmopressina não é administrada por >3 dias por esse motivo (mas é possível continuar o tratamento de acordo com a resposta).

adjunto **terapia antifibrinolítica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias; adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves. A dosagem repetida isoladamente pode ser

Agudo

eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Pode ser usado em combinação com desmopressina ou com o concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos que não envolvem membrana mucosa.

» O ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

2a

concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

» Quando a desmopressina não é suficiente para controlar o sangramento, os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) são necessários.

» Envolvimento de mucosa inclui o trato gastrointestinal, a boca e o trato geniturinário.

» A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.^[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.

» Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral.

» O FVW recombinante também está disponível.

» Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não

Agudo

adjunto

sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]

terapia antifibrinolítica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias; adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves. A dosagem repetida isoladamente pode ser eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Pode ser usado em combinação com desmopressina ou com o concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos que não envolvem membrana mucosa.

» O ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

DVW tipo 1, 2A ou 2M: sem resposta à desmopressina com sangramento de mucosa moderado ou sangramento

Agudo

pequeno/moderado fora de mucosa ou antes de procedimentos que não envolvem membranas mucosas: não gestante

1a concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

» O concentrado com fator de von Willebrand (FVW) pode ser usado em pacientes sem resposta à desmopressina ou pacientes que têm contraindicações ao uso de desmopressina (isso inclui pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca ou outras condições que são tratadas com diuréticos, polidipsia psicogênica e polidipsia em dependência alcoólica).

» Envolvimento de mucosa inclui o trato gastrointestinal, a boca e o trato geniturinário.

» A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.

» Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.

» Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]

adjunto terapia antifibrinolítica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias;

Agudo

adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocapróico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves. A dosagem repetida isoladamente pode ser eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Pode ser usado em combinação com desmopressina ou com o concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos que não envolvem membrana mucosa.

» O ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

DVW tipo 3, 2B ou 2N: todos os sangramentos ou procedimentos, exceto pequenos sangramentos de mucosa, ou antes de pequenos procedimentos que envolvem superfícies mucosas: não gestante

1a **concentrado com fator de von Willebrand (FVW)**

» Os pacientes com DVW tipo 3 geralmente precisam de tratamento com concentrados com fator de von Willebrand (FVW).[3] [20] Exceto em uma emergência, o crioprecipitado deve ser evitado devido à ausência de inativação viral. Na

Agudo

maioria dos países, um concentrado com FVW inativado de forma viral está disponível.

» A maioria dos concentrados com FVW contém FVW e fator VIII. No entanto, em pacientes que recebem FVW de alta pureza, leva aproximadamente 6-8 horas para os níveis endógenos do fator VIII atingirem níveis hemostáticos.^[3] Portanto, uma dose de ataque inicial de fator VIII deve ser administrada quando o sangramento é tratado com concentrado com fator de von Willebrand (FVW) de plasma de alta pureza ou recombinante.

» Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.

» Uma dosagem agressiva é necessária para DVW tipo 3. Para sangramento grave e cirurgia de grande porte, o monitoramento laboratorial dos níveis de FVW é necessário e deve ser controlado por um hematologista experiente em doenças hemorrágicas.

adjunto **terapia antifibrinolítica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido tranexâmico**: crianças e adultos: 10 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes do procedimento, seguidos por 10 mg/kg três a quatro vezes ao dia por 2-8 dias; adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: 5 g por via oral/intravenosa inicialmente como dose de ataque na primeira hora, seguidos por 1 g/hora por 8 horas ou até obter resposta, máximo de 30 g/dia

» O ácido tranexâmico e o ácido aminocaprílico não devem ser usados em sangramento do trato urinário superior ou na presença de coagulação intravascular disseminada.

» Uma dose antes de limpezas odontológicas pode ser eficaz para evitar sangramentos leves.

Agudo

A dosagem repetida isoladamente pode ser eficaz para tratar sangramento de superfícies mucosas.

» Pode ser usado em combinação com o concentrado de fator para procedimentos de membrana mucosa (isto é, que envolvem o trato gastrointestinal, a boca ou o trato geniturinário) ou procedimentos que não envolvem membrana mucosa.

» O ácido aminocapróico e o ácido tranexâmico podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A escolha depende de fatores do paciente e da praticidade. Por exemplo, a via intravenosa será usada principalmente para pacientes submetidos a cirurgia.

» Se disponível, o colutório de ácido tranexâmico também é extremamente útil para sangramento na cavidade oral. Ele pode ser engolido ou não, como desejar. O colutório pode ser preparado por um farmacêutico.

DVW de todos os tipos: gestante

1a **concentrado com fator de von Willebrand (FVW)**

» Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

» As pacientes com DVW tipo 1, sobretudo se for leve, podem apresentar um aumento considerável nos níveis de fator de von Willebrand (FVW). Isso pode resultar em níveis de FVW normais no momento do parto; nesse caso, não é necessário realizar nenhum tratamento nem adotar nenhuma medida especial. Caso a atividade do FVW não volte ao normal, deve-se usar um concentrado com fator de von Willebrand (FVW).^[2]

» Na DVW tipo 2, embora os níveis de FVW possam aumentar durante a gestação, a atividade funcional raramente entrará no nível normal, sendo necessária a reposição de FVW.^[2]

» Na DVW tipo 3 não há aumento do FVW durante a gravidez, e a reposição de FVW é necessária para o parto e outros procedimentos. Geralmente, a reposição durante a gestação não é necessária, a menos que haja sangramento ou algum fator de risco adicional.^[2]

2a **desmopressina**

Agudo

Opções primárias

» **desmopressina**: 0.3 micrograma/kg/dose por via intravenosa/subcutânea 30 minutos antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

OU

» **desmopressina nasal**: <50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas em uma narina 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta; >50 kg de peso corporal: (1.5 mg/mL) 150 microgramas nas duas narinas 2 horas antes do procedimento, pode ser repetida a cada 12-24 horas de acordo com a resposta

» Caso a atividade de fator de von Willebrand (FVW) não volte ao normal e a paciente apresente resposta clínica à desmopressina (tipo 1 e algumas tipo 2), esse tratamento pode ser usado como uma alternativa ao concentrado com fator de von Willebrand (FVW)[2] É seguro administrar desmopressina durante a gravidez, mas essa substância não deve ser usada na presença de pré-eclâmpsia.

■ com trombocitopenia

mais

transfusão plaquetária

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A trombocitopenia pode piorar com a gestação, e a transfusão de plaquetas pode ser necessária para o parto.

Em curso

todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com menorragia crônica ou recorrente

1a

terapia hormonal oral

» Usada para tratar a menorragia quando os benefícios do tratamento são superiores aos riscos. Compostos que contêm estrogênio também podem ser eficazes em sangramento gastrointestinal refratário, embora as evidências sejam escassas.

» Para menorragia, os contraceptivos de estrogênio/progestogênio e somente de progesterona geralmente diminuem o fluxo sanguíneo menstrual.

Em curso

1a terapia antifibrinolítica**Opções primárias**

» **ácido tranexâmico**: adultos: 1 a 1.5 g por via oral duas a três vezes ao dia nos primeiros 2-3 dias da menstruação

OU

» **ácido aminocaproico**: adultos: foram relatadas doses de 2-6 g por via oral a cada 6 horas nos primeiros 5 dias da menstruação; no entanto, consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose

» Tem sido eficaz no tratamento de menorragia em mulheres sem doenças hemorrágicas. A eficácia do ácido aminocaproico no tratamento de menorragia é presumida com base em estudos que usam ácido tranexâmico; a dose menor pode ser eficaz e mais bem tolerada.

2a desmopressina**Opções primárias**

» **desmopressina nasal**: (1.5 mg/mL) 150 microgramas nas duas narinas uma ou duas vezes ao dia nos primeiros 1-2 dias de sangramento

OU

» **desmopressina**: 0.3 micrograma/kg/dose por via subcutânea administrada no início do sangramento, pode ser repetida a cada 12 horas de acordo com a resposta; máximo de 3 doses

» A desmopressina é uma terapia alternativa para menorragia para pacientes que não respondem ou não toleram outras medidas. Para terapia domiciliar, ela é administrada principalmente como pulverizador intranasal. Ocasionalmente, pacientes não respondem à terapia intranasal, mas respondem à desmopressina subcutânea, que também pode ser autoadministrada em casa.

» Relatos de casos indicam que a desmopressina é segura e eficaz na gestação.[26]

2a Dispositivo intrauterino**Opções primárias**

Em curso

» dispositivo intrauterino de levonorgestrel: 52 mg/dispositivo a cada 5 anos

» Embora evidências em mulheres com DVW sejam raras, demonstrou-se que o dispositivo intrauterino com liberação de progestogênio é eficaz no tratamento de menorragia em mulheres sem doenças hemorrágicas.

Todos os tipos de doença de von Willebrand (DVW) com sangramento crônico ou recorrente ou com menorragia refratária ao tratamento

1a profilaxia usando concentrado com fator de von Willebrand (FVW)

- » Evita sangramento em pacientes que já apresentaram sangramento recorrente.
- » Pacientes e/ou membros da família podem ser instruídos a fazer infusão doméstica. Pacientes com DVW tipo 3 ocasionalmente podem desenvolver anticorpos para fator de von Willebrand (FVW) após tratamento com FVW.
- » Os concentrados com fator de von Willebrand (FVW) podem diferir na quantidade de fator VIII, na razão FVW:fator VIII e na composição multimérica de FVW. Atualmente, a maioria dos produtos disponíveis é derivada de plasma e submetida a tratamento para minimizar o risco de transmissão viral. O FVW recombinante também está disponível.
- » Os níveis de FVW e fator VIII devem ser monitorados caso o concentrado com FVW seja administrado várias vezes. A dosagem deve ser ajustada para que os níveis de fator VIII não sejam significativamente elevados, devido a um risco potencial de trombose.[25]
- » As gestantes devem receber o mesmo tratamento de não gestantes. Não há dados sobre a administração de ácido tranexâmico em longo prazo durante a gestação, mas sabe-se que ele atravessa a placenta. Os cuidados pré-natais devem ser prestados em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematologistas e obstetras com experiência nessa área.

Novidades

Desenvolvimentos atuais

Há estudos em andamento para melhorar o tratamento da doença de von Willebrand (DVW). Isso inclui o desenvolvimento de novos concentrados, incluindo concentrados de fator de von Willebrand (FVW) recombinantes e derivados do plasma de alta pureza. O uso ideal de desmopressina e dos concentrados disponíveis para muitas indicações é desconhecido, e novos estudos estão em andamento nessas áreas. Exames de hemostasia global estão em estudo e serão usados para avaliar o risco de sangramento individual e a resposta à terapia. O teste genético de DVW está se tornando amplamente disponível e pode ser útil no futuro para estabelecer um diagnóstico. Ele já é usado para esclarecer a classificação em casos difíceis.

Recomendações

Monitoramento

Em pacientes com sangramento crônico, como menorragia ou sangramento gastrointestinal, as reservas de ferro devem ser avaliadas regularmente e a deficiência de ferro tratada com reposição de ferro. A deficiência de ferro não responsiva apenas à reposição de ferro é indicativa de um tratamento mais agressivo dos sintomas de sangramento.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser informados sobre a natureza de seu distúrbio. Eles devem ser aconselhados a evitar medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e suplementos de venda livre, como ginkgo biloba e óleo de peixe, que podem aumentar o risco de sangramento. Sintomas nos familiares devem ser identificados e membros da família sintomáticos avaliados com exames laboratoriais, para que o tratamento apropriado e medidas preventivas possam ser instituídos. Os pacientes devem ser examinados por um hematologista experiente no tratamento de doenças hemorrágicas para que planos de cirurgia e outros procedimentos possam ser feitos com antecedência. Pacientes com tipo 1, 2A ou 2M devem ser examinados para verificar sua resposta à desmopressina remota (>1 semana) de um procedimento necessário. Materiais de instrução ao paciente estão disponíveis na National Hemophilia Foundation [[National Hemophilia Foundation](#)] e a World Federation of Hemophilia. [[World Federation of Hemophilia](#)]

Os pacientes devem ser orientados sobre a natureza hereditária da DVW e sobre a probabilidade de crianças afetadas.[2]

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| formação de anticorpos contra o fator de von Willebrand | variável | baixa |
| Ocorre raramente em pacientes com doença de von Willebrand (DVW) tipo 3; geralmente ocorre em pacientes com grandes deleções de gene do fator de von Willebrand (FVW). Pode causar reações anafiláticas ao FVW exógeno. O tratamento bem-sucedido do sangramento com infusão contínua de fator VIII de alta pureza ou com fator VII recombinante ativado tem sido registrado nesses pacientes.[18] [20] | | |

Prognóstico

A maioria dos pacientes com DVW requer tratamento agudo intermitente para sangramento ativo ou antes de procedimentos durante a vida toda, mas responde bem ao tratamento. Todos os pacientes com doença de von Willebrand (DVW) devem evitar medicamentos que inibem a função plaquetária, pois eles aumentarão os sintomas de sangramento.

Em pessoas sem DVW, os níveis de von Willebrand aumentam com a idade. Em pacientes com DVW tipo 1 leve, os níveis podem aumentar com o envelhecimento. Em pacientes com DVW tipos 2 ou 3, os sintomas podem aumentar com a idade por causa da frequência da hemorragia digestiva nessa população.

Os níveis de fator de von Willebrand (FVW) e fator VIII aumentam durante a gestação e, na doença tipo 1, geralmente estão no intervalo normal até o terceiro trimestre e não é necessário tratamento no momento do parto. Pacientes com DVW tipo 2 ou 3 podem precisar do suporte do fator no momento do parto e devem ser tratadas com o apoio de especialistas em hematologia e obstetrícia de alto risco. Todas as pacientes têm risco elevado de hemorragia pós-parto, especialmente retardada.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

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

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2014

América do Norte

The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em: 2008

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of inherited bleeding disorders in pregnancy

Publicado por: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicação em: 2017

Handbook of transfusion medicine, 5th edition

Publicado por: UK Blood Services

Última publicação em: 2014

The diagnosis and management of von Willebrand disease

Publicado por: UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2014

Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em: 2008

Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders

Publicado por: UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation; British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em: 2008

Europa

The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2006

América do Norte

The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em: 2008

Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders

Publicado por: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em: 2005

Recursos online

1. [ISTH/SSC: bleeding assessment tool](#) (*external link*)
2. [National Hemophilia Foundation](#) (*external link*)
3. [World Federation of Hemophilia](#) (*external link*)

Artigos principais

- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2006 Oct;4(10):2103-14. [Texto completo](#)
- Pavord S, Rayment R, Madan B, et al; on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top guideline No 71 (joint with UKHCDO). *BJOG.* 2017 Jul;124(8):e193–263. [Texto completo](#)
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 vWD). *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):766-73. [Texto completo](#)
- Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008 Jul;14(4):671-84. [Texto completo](#)

Referências

1. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2006 Oct;4(10):2103-14. [Texto completo](#)
2. Pavord S, Rayment R, Madan B, et al; on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top guideline No 71 (joint with UKHCDO). *BJOG.* 2017 Jul;124(8):e193–263. [Texto completo](#)
3. Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med.* 2007;39(5):346-58.
4. Miller CH, Haff E, Platt SJ, et al. Measurement of von Willebrand factor activity: relative effects of ABO blood type and race. *J Thromb Haemost.* 2003 Oct;1(10):2191-7.
5. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, et al. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica.* 2003;88:94-108. [Texto completo](#)
6. Srivastava A, Rodeghiero F. Epidemiology of von Willebrand disease in developing countries. *Sem Thromb Hemost.* 2005 Nov;31(5):569-76.
7. Peake I, Goodeve A. Type 1 von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:7-11.
8. Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):855-8.

9. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc.* 2002 Feb;77(2):181-7.
10. Ziv O, Ragni MV. Bleeding manifestations in males with von Willebrand disease. *Haemophilia.* 2004 Mar;10(2):162-8.
11. Kessler CM. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease: new perspectives and nuances. *Haemophilia.* 2007;13(suppl 5):3-14.
12. Tosi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 vWD). *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):766-73. [Texto completo](#)
13. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood.* 1998 Feb 15;91(4):1325-31. [Texto completo](#)
14. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, et al. Platelet function analyzer PFA-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):312-9. [Texto completo](#)
15. Bodó I, Eikenboom J, Montgomery R, et al; Subcommittee on von Willebrand factor. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1345-50.
16. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features and outcome in women with heavy periods: a survey with follow up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 May;190(5):1216-23.
17. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jul;201(1):12.e1-8. [Texto completo](#)
18. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, 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 Nov;167(4):453-65. [Texto completo](#)
19. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14:171-232. [Texto completo](#)
20. Rodeghiero F, Castaman G. Treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol.* 2005;42:29-35.
21. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia.* 2008 Jul;14(4):671-84. [Texto completo](#)

22. Rodeghiero F. Management of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: general principles and use of desmopressin. *Haemophilia*. 2008;14(suppl 1):21-30.
23. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, et al. Biological and clinical response to desmopressin (DDAVP) in a retrospective cohort study of children with low von Willebrand factor levels and bleeding history. *Thromb Haemost*. 2010 Nov;104(5):984-9.
24. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(11):CD010338. [Texto completo](#)
25. Coppola A, Franchini M, Makris M, et al. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012 May;18(3):e173-87.
26. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, et al. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia*. 2012;18:25-33. [Texto completo](#)

Imagens

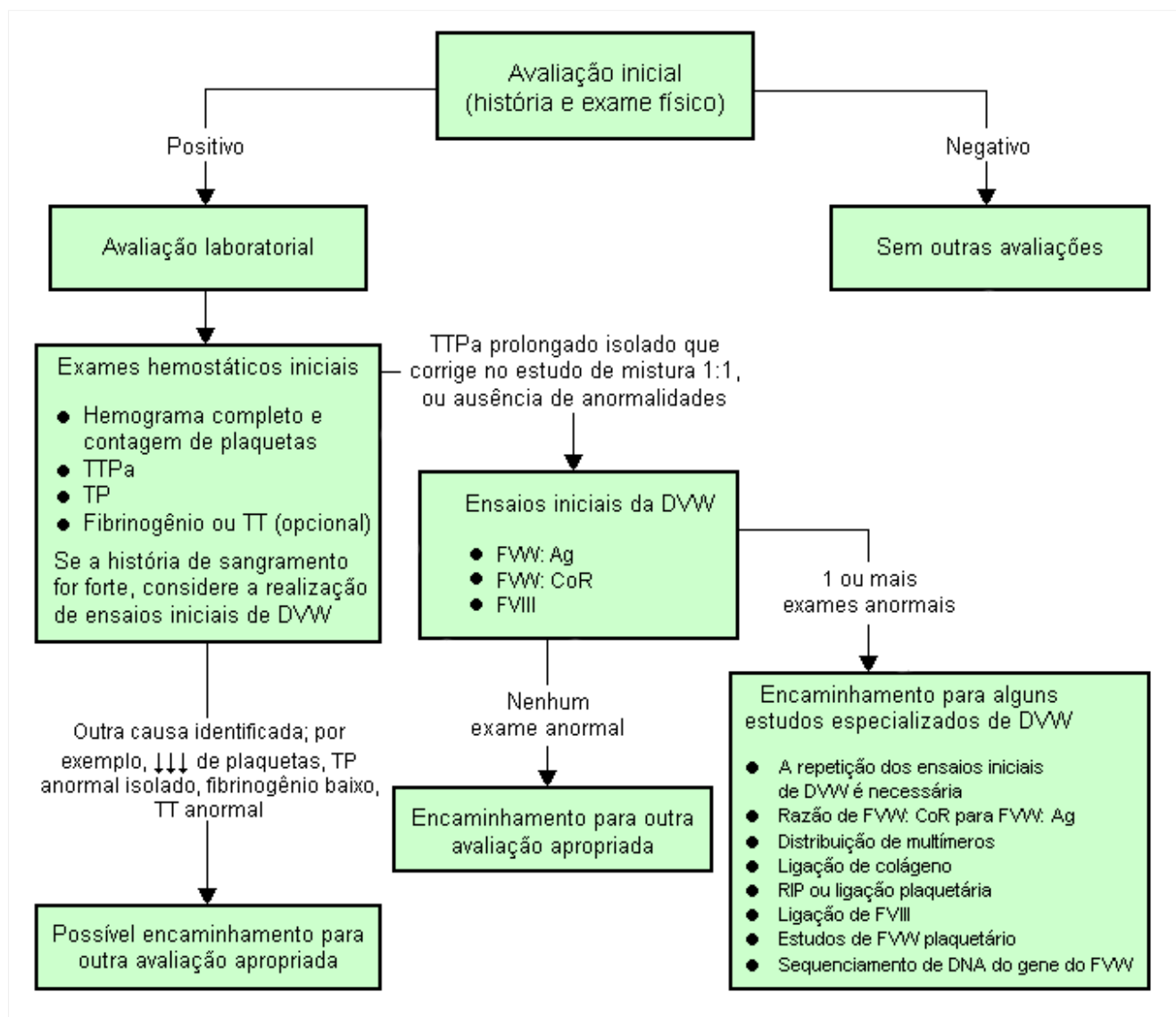


Figura 1: Algoritmo de diagnóstico para a doença de von Willebrand. TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; FVIII: fator VIII; TP: tempo de protrombina; RIPA: aglutinação de plaquetas induzida por ristocetina; TT: tempo de trombina; DVW: doença de von Willebrand; FVW:Ag: antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCo: atividade do FVW por cofator de ristocetina; FVW:CB: ligação do fator de Von Willebrand ao colágeno

Adaptado de: National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines; 2008; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-----------------------|
| | Numerais de 5 dígitos |
| | Numerais de 4 dígitos |
| | Numerais < 1 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mike Laffan, DM, FRCP, FRCPath

Professor of Haemostasis and Thrombosis

Imperial College Academic Health Sciences Centre, Hammersmith Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: ML has received consultancy fees from Pfizer, Shire, Portola and Roche, speaker fees from Pfizer and Bayer, and travel support from Bayer and Shire. ML is an author of a number of references cited in this topic.

// Reconhecimentos:

Prof Mike Laffan would like to gratefully acknowledge Dr Barbara A. Konkle, a previous contributor to this topic.

DIVULGAÇÕES: BAK declares that she has no competing interests.

// Colegas revisores:

Margaret Ragni, MD

Director

Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, PA

DIVULGAÇÕES: MR is an author of a reference cited in this topic.

David Keeling, BSc, MD, FRCP, FRCPath

Consultant Haematologist and Director

Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre, Churchill Hospital, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: DK declares that he has received payments from CSL Behring for giving a lecture and attending an advisory board. He is an author of a number of references cited in this topic.