



Doença de von Willebrand (DvW) é a coagulopatia hereditária mais comum. Tem caráter autossômico, resultante de mutações no gene que codifica o fator de von Willebrand (FvW).

Mais raramente também pode ser adquirida, secundária a neoplasias (principalmente doenças linfó e mieloproliferativas) e doenças auto – imunes, entre outras.

I. ASSISTENCIAL

1. DIAGNÓSTICO

O quadro clínico é variável, de acordo com o subtipo da doença, mas o mais comum é sangramento cutâneo – mucoso, como epistaxe, gengivorragia, hipermenorragia, sangramento após procedimentos cirúrgicos e odontológicos.

Pacientes com suspeita clínica de DvW por sangramento cutâneo mucoso aumentado, TTPa prolongado, parentes de 1º grau portadores da doença, devem ser avaliados com testes específicos de triagem que incluem:

- Dosagem Fator VIII (FVIII)
- Dosagem do Antígeno do FvW (vW-Ag)
- Cofator da ristocetina

2. CLASSIFICAÇÃO

A classificação atual inclui os subtipos 1 e 3, que são defeitos quantitativos do FvW; e os subtipos 2 (2A, 2B, 2N e 2M), que são deficiências qualitativas do fator.

1. Tipo 1:

Autossômico dominante de penetrância variável, corresponde a 60 – 80% dos casos.

A deficiência do FvW (FvW:Ag) é de leve a moderada, com redução de todos os multímeros. Tanto o FvW:Ag como o FVIII:C encontram-se proporcionalmente reduzidos, apresentando valores plasmáticos entre 5 – 30 UI/dL.

Para diagnóstico:

- Independente de sangramento: FvW < 0,30 UI/mL
- Se presença de sangramento anormal: FvW < 0,50 UI/mL.

2. Tipo 2:

Autossômico dominante ou recessivo (2N), corresponde a 10 – 30% dos casos.

De acordo com o sítio funcional onde se encontra a anormalidade, é subdividido nos subtipos 2A, 2B, 2M e 2N.

- Tipo 2 A: alteração no sítio de clivagem do FvW → perda de multímeros de grande peso molecular
- Tipo 2 B: aumento do sítio de ligação ao sítio GPIb plaquetário, formando macroplaquetas não funcionantes, e conseqüente plaquetopenia
- Tipo 2 M: redução da adesão do sítio GPIb plaquetário, diminuindo a adesão plaqueta/plaqueta
- Tipo 2 N: redução do sítio de ligação com FVIII – forma mais grave.

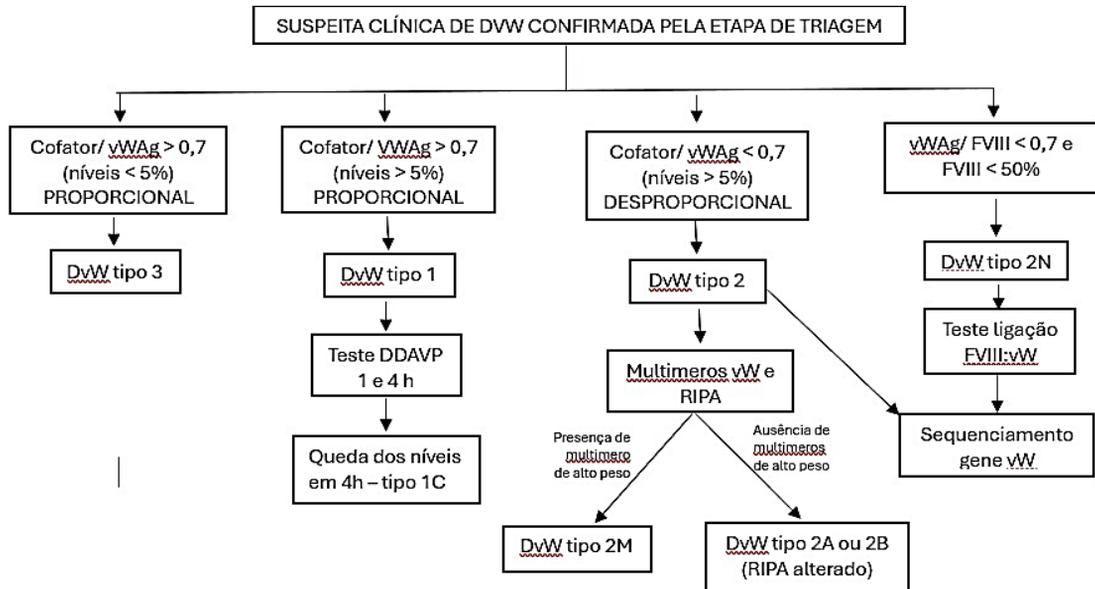
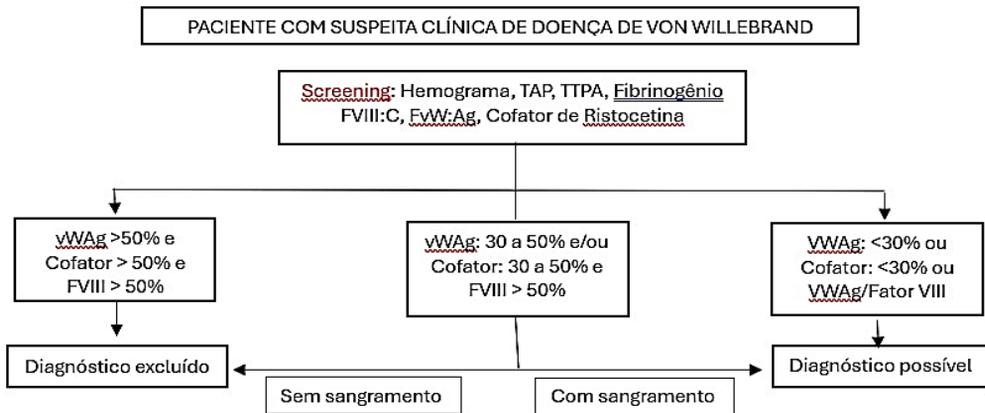
3. Tipo 3:

Corresponde somente a 1 – 5% dos casos. Sua transmissão é autossômica recessiva, decorrente de mutação em estado homocigótico ou heterocigótico composto. É caracterizado por níveis muito reduzidos ou indetectáveis do FvW (inferior a 1%) e valores reduzidos de FVIII:C (1-10%) no plasma.

3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Ressalta-se que o FvW é proteína de fase aguda e pode estar elevado em resposta a diferentes estímulos (sangramento, gestação, trauma) e sua dosagem para fins diagnósticos deve ser realizada em situação de saúde basal.

Além disso indivíduos saudáveis com grupo sanguíneo O sabidamente apresentam níveis plasmáticos de FvW 20 a 30% mais baixos quando comparados a indivíduos igualmente saudáveis dos demais grupos ABO (i.e. tipos A, B e AB).



4. TRATAMENTO

O tratamento da DvW tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente em manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos. Desmopressina e terapia de reposição representam os 2 principais tratamentos de escolha.

A. Desmopressina (DDAVP)

Análogo sintético da vasopressina, induz a liberação de vWF e FVIII das reservas endoteliais, aumenta os níveis plasmáticos de FvW – FVIII 2 a 4 vezes acima dos níveis basais em 30 a 60 min. Em geral, os níveis de FvW – FVIII hemostaticamente úteis duram de 8 a 12h no plasma.

Indicações:

- DvW tipo 1 e níveis basais de FvW e FVIII > 10 U/dL, com reposta positiva ao teste com DDAVP, em pacientes com sangramentos leves ou pré procedimentos cirúrgicos de pequeno porte, como extração dentária.
- DvW tipo 2B, a desmopressina é contraindicada devido ao aparecimento transitório ou agravamento da trombocitopenia, levando a um potencial aumento do risco de sangramento.
- Dose: 0,3 mcg/kg SC ou EV ou dose fixa de 150 – 300mcg spray intranasal. Repetir a cada 12 – 24h, de acordo com a gravidade do sangramento.

Atentar a possíveis efeitos colaterais como retenção hídrica, hiponatremia, taquicardia e cefaleia.

B. Terapia de Reposição com Concentrado de Fator

A reposição com produtos contendo FVIII e FvW, como o HaemateP, é o tratamento de escolha para aqueles que não respondem a DDAVP, e para a DvW tipo 3 e 2B. Também é indicado aos pacientes que respondem ao DDAVP, mas serão submetidos a cirurgia de grande porte ou procedimentos com alto risco de sangramento ou quando sangramentos, mesmo que pequenos, devem ser evitados.

Doses recomendadas de concentrados de FVIII/FvW em pacientes não responsivos a DDAVP e/ou em caso de procedimentos cirúrgicos.

TIPO DE SANGRAMENTO	DOSE (U/Kg)	FREQUENCIA	OBJETIVOS
Cirurgia grande porte*	40 – 50	Diária	Pico FVIII 100% (níveis min > 50%) 5 – 10 dias de acordo com tipo e gravidade do caso
Cirurgia pequeno porte**	30	Diária / Dias alternados	Pico FVIII 60% (níveis min > 30%) 2 – 4 dias
Exodontia	20	Dose única	Pico FVIII 40%
Espontâneo	25	Diária	Pico FVIII > 50% até cessar sangramento (2 – 4 dias)
Parto e puerpério	40	Diária	Pico FVIII 80% (níveis min > 30%) 3 – 4 dias

Adaptada de Manucci, 2001.

* Cirurgias abdominais, torácicas, neurológicas, ortopédicas e anestesia geral > 30min. ** Cirurgias de curta duração de órgãos não vitais de dissecação limitada

C. Antifibrinolíticos

Retardam a lise dos coágulos ao saturar os sítios ligantes de fibrina presentes no plasminogênio. São, portanto, eficazes no controle de sangramento mucoso oral, epistaxe, menorragia e após extração dentária. Podem ser utilizados como tratamento único, em sangramentos de menor gravidade nestes locais, ou associados a DDAVP ou concentrado de fator, para sangramentos mais graves em pré e pós-operatório. Os antifibrinolíticos mais frequentemente utilizados são:

- Ácido Epsilon Amino Capróico (EACA)
Dose: 50mg/kg/dose, VO 4x/dia
- Ácido Tranexâmico
Dose: 15 – 20mg/kg/dose, VO ou EV 3x/dia

II. GLOSSÁRIO

DvW - Doença de von Willebrand
FvW - Fator de von Willebrand

III. HISTÓRICO DE REVISÕES

Documento Novo – 03/10/2024

IV. Referências Bibliográficas

- [1] Weyand AC et al. Von Willebrand Disease: Current Status of Diagnosis and Management. Hematol Oncol Clin North Am. 2021 Dec;35(6):1085-1101.
- [2] James PD et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):280-300.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Brasília, 2005.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- [5] Soracha E et al. The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. Blood 2020; 136 (25): 2864–2874.

Código Documento: CPTW407.1	Elaborador: Renata Stanzone Rosana Moreira CosentinoPenteado Danielle Ovigli João Carlos de Campos Guerra	Revisor: Juliana Todaro	Aprovador: Giancarlo Colombo	Data de Elaboração: 10/09/2024	Data de Aprovação: 03/10/2024
---------------------------------------	--	-----------------------------------	--	--	---