

# Doença de von Willebrand e Anestesia\* *von Willebrand's Disease and Anesthesia*

Fabiano Timbó Barbosa, TSA<sup>1</sup>, Rafael Martins da Cunha<sup>2</sup>, Luciano Timbó Barbosa<sup>3</sup>

## RESUMO

Barbosa FT, Cunha RM, Barbosa LT — Doença de von Willebrand e Anestesia.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A doença de von Willebrand ocorre devido à mutação no cromossomo 12 e é caracterizada por deficiência qualitativa ou quantitativa do fator de von Willebrand. A diversidade de mutações leva ao aparecimento das mais variadas manifestações clínicas possibilitando a divisão dos pacientes em vários tipos e subtipos clínicos. A coagulopatia se manifesta basicamente através da disfunção plaquetária associada à diminuição dos níveis séricos do fator VIII coagulante. O objetivo dessa revisão foi mostrar os cuidados relacionados aos pacientes portadores da doença de von Willebrand durante o período perioperatório.

**CONTEÚDO:** Foram definidas as características da doença de von Willebrand quanto à fisiopatologia, à classificação, ao diagnóstico laboratorial, ao tratamento atual e aos cuidados com o manejo do paciente no período perioperatório.

**CONCLUSÕES:** A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, porém ela é subdiagnosticada pela complexidade da própria doença. A correta classificação do paciente, o uso apropriado da desmopressina e a transfusão do fator de von Willebrand são medidas fundamentais para a realização do procedimento anestésico bem-sucedido.

**Unitermos:** DOENÇAS, Hematológica: doença de von Willebrand.

## SUMMARY

Barbosa FT, Cunha RM, Barbosa LT — von Willebrand's Disease and Anesthesia.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** von Willebrand's disease is secondary to a mutation on chromosome 12, and is characterized

by a qualitative and quantitative deficiency of the von Willebrand's factor. The diversity of the mutations is responsible for several different clinical manifestations, enabling the classification of several types and subtypes. The coagulopathy is manifested basically through a platelet dysfunction associated with a reduction in the serum levels of factor VIII. The objective of this review was to present the perioperative care of patients with von Willebrand's disease.

**CONTENTS:** The physiopathology, classification, laboratorial diagnosis, and current treatment of von Willebrand's disease, as well as the perioperative management of these patients are discussed.

**CONCLUSIONS:** von Willebrand's disease is the most common hereditary coagulopathy, but it is underdiagnosed due to the complexity of the disease itself. The right classification, proper use of desmopressin, and transfusion of von Willebrand's factor are fundamental for a successful anesthesia.

**Key Words:** DISEASES, Hematologic: von Willebrand's disease.

## INTRODUÇÃO

Em 1926, Erich von Willebrand caracterizou uma doença hemorrágica que afetava ambos os sexos<sup>1,2</sup>. Foi primeiramente descrita em uma menina finlandesa e em 66 membros de sua família<sup>1</sup>. Distintamente da hemofilia a doença tem caráter autossômico dominante na maioria dos pacientes<sup>2-3</sup> e apresentava-se classicamente com tempo de sangramento (TS) alargado com número de plaquetas normais<sup>1</sup>. Hoje é conhecida como doença de von Willebrand (DvW)<sup>1,2</sup> ou angiohemofilia<sup>5</sup>.

Ela é a doença hemorrágica hereditária mais comum<sup>4,6-9</sup>. Afeta até 2% da população<sup>1,2,4</sup>, porém a sua verdadeira incidência é desconhecida já que as formas leves passam despercebidas<sup>3,4</sup>. A maioria dos casos se apresenta na forma leve<sup>2</sup> e os pacientes podem apresentar exames de rotina da coagulação normais ou discretamente alterados<sup>3,6,8,10</sup>.

A DvW ocorre após mutação no braço curto do cromossomo 12 e se caracteriza por ser uma doença com disfunção plaquetária, com prejuízo na formação do fator de von Willebrand (FvW), além de ser acompanhada por diminuição dos níveis do fator VIII coagulante (F VIII:C)<sup>3</sup>.

## HEMOSTASIA PRIMÁRIA NORMAL

Hemostasia primária é o processo inicial da coagulação desencadeado pela lesão vascular<sup>11</sup>. Mecanismos locais causam vasoconstrição e alteração da permeabilidade local causando desvio do fluxo sanguíneo para vasos colaterais

\*Recebido da (Received from) Unidade de Emergência Doutor Armando Lages

1. Especialista em Docência para o Ensino Superior conferido pelo Centro de Ensino Superior de Maceió; Anestesiologista da Unidade de Emergência Dr. Armando Lages e do Hospital Escola Doutor José Carneiro; Intensivista da Clínica Santa Juliana

2. Professor de Farmacologia do Centro de Ensino Superior de Maceió; Professor Convidado de Farmacologia da Escola de Ciências Médicas de Alagoas; Anestesiologista do Hospital Unimed-Maceió

3. Médico Intensivista da Clínica Santa Juliana em Maceió; Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Apresentado (Submitted) em 26 de abril de 2006

Aceito (Accepted) para publicação em 21 de janeiro de 2007

Endereço para correspondência (Correspondence to):

Fabiano Timbó Barbosa

Rua Comendador Palmeira, 113/202. Ed. Erich Fromm — Farol

57051-150 Maceió, AL

E-mail: fabianotimbo@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

com formação de edema<sup>11</sup>. O edema local e o sangue extravasado ajudam a comprimir o vaso<sup>6,11</sup>.

As plaquetas participam do processo de hemostasia através da formação de tampão plaquetário nos locais de lesão<sup>12</sup>. Esse mecanismo é de primordial importância para os vasos capilares, arteríolas e vênulas<sup>12</sup>.

As plaquetas aderem inicialmente às fibrilas do colágeno no subendotélio do vaso lesado através do complexo glicoprotéico Ia/IIa presente nos receptores de superfície plaquetária<sup>12</sup>. O FvW é deslocado ao subendotélio e sofre mudança conformacional<sup>10</sup>. A aderência inicial das plaquetas é estabilizada pelo FvW modificado após sua ligação com as glicoproteínas Ib/IX<sup>12,13</sup>. Após esse evento biológico, ocorre liberação dos grânulos plaquetários e o ADP ativa e modifica a conformação do complexo IIb/IIIa<sup>12</sup>. A ligação subsequente do FvW, do complexo IIb/IIIa e do fibrinogênio é responsável pela agregação plaquetária<sup>10</sup>.

A ristocetina é um antibiótico que induz a ligação do FvW à glicoproteína Ib e é utilizado para o exame diagnóstico<sup>10</sup>.

### FISIOPATOLOGIA E FÁRMACOS QUE INTERFEREM COM A FUNÇÃO PLAQUETÁRIA

O FvW normal é uma grande glicoproteína multimérica com subunidades monoméricas de 22.000 daltos<sup>2</sup>. Seu peso molecular total pode atingir 20 milhões de daltos e suas propriedades de aglutinação são mediadas predominantemente pelos multímeros de maior peso molecular<sup>2</sup>. É sintetizado pelas células endoteliais<sup>4,10</sup>, megacariócitos<sup>4,10</sup> e plaquetas<sup>10</sup>, sendo o único fator da coagulação que não é produzido pelo fígado<sup>6</sup>. Os mecanismos reguladores ainda não estão bem compreendidos<sup>10</sup>. A maior parte localiza-se no plasma formando complexo com o F VIII:C<sup>3</sup>, mas também se encontra armazenado nos corpúsculos de Weibel-Palade nas células endoteliais<sup>3,14,15</sup> e nos grânulos alfa das plaquetas<sup>3</sup>. Pessoas do grupo sanguíneo O possuem menores níveis plasmáticos do FvW<sup>2,10,14</sup>.

O FvW possui duas funções principais: propiciar a adesão de plaquetas ao subendotélio do vaso lesado<sup>1,3,8,10,15</sup> e formar complexo com o F VIII:C, protegendo-o de sua ativação prematura<sup>1,15</sup> e impedindo sua degradação proteolítica<sup>1,3,10,15</sup>. A formação inadequada do FvW ou a formação normal em quantidade baixa leva à deficiência na adesão plaquetária com prejuízo na hemostasia primária e diminuição da meia-vida do F VIII:C.

Alguns fármacos interferem com a função plaquetária através de mecanismos conhecidos ou de forma não completamente esclarecida, como ácido acetilsalicílico (AAS), análogos da prostaglandina, dipiridamol, clopidogrel, ticlopidina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, heparina, antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos, antibióticos betalactâmicos e vitamina E<sup>16</sup>.

Os antiinflamatórios não hormonais impedem a agregação plaquetária, porém o AAS o faz de forma prolongada<sup>17,18</sup> e irreversível<sup>18</sup>. O AAS bloqueia a ciclooxigenase 1 e impede a formação de tromboxano A<sub>2</sub> que tem como função vaso-

construção e agregação plaquetária<sup>16</sup>. A inibição endotelial na formação da prostaciclina não é permanente porque as células são capazes de regenerar novas enzimas rapidamente<sup>16</sup>.

Os análogos da prostaglandina I<sub>2</sub> inibem a agregação plaquetária e a formação do trombo, através de sua ação estimuladora nos receptores específicos para essa prostaglandina na superfície plaquetária<sup>16</sup>. Para exemplificar essa classe de fármacos, podem ser citadas: iloprost, cicaprost e beraprost<sup>16</sup>.

O dipiridamol tem ação vasodilatadora e antitrombótica<sup>16,18</sup>. Seu mecanismo de ação proposto é a inibição da fosfodiesterase plaquetária com aumento do AMP cíclico e potencialização das ações inibidoras da prostaglandina I<sub>2</sub><sup>16,18</sup>.

A ticlopidina e o clopidogrel são derivados tienopiridínicos que reduzem a ligação do ADP ao seu receptor<sup>16</sup>. Outro mecanismo de ação proposto para a ticlopidina é o bloqueio da interação do FvW e do fibrinogênio com as plaquetas<sup>18</sup>.

Os inibidores do complexo glicoprotéico IIb/IIIa têm sido utilizados com sucesso em síndromes coronarianas agudas e estão sendo testados em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico<sup>19</sup>. O tirofiban é um antiagregante plaquetário que faz parte dessa classe de fármacos<sup>16</sup>.

A heparina pode se ligar a uma proteína da membrana plaquetária, formar complexo antigênico e induzir a formação de IgG<sup>20</sup>. Essa imunoglobulina agrupa as plaquetas e leva à trombose venosa e arterial<sup>20</sup>.

Os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos ainda não têm um mecanismo compreendido<sup>16</sup>. O propranolol tem ação antiplaquetária somente em pacientes com insuficiência coronariana e não em pacientes saudáveis, enquanto o timolol leva à agregação plaquetária<sup>16</sup>.

A literatura também refere comprometimento na coagulação após o uso de alguns colóides<sup>21</sup>. As dextranas diminuem a adesividade plaquetária e deprimem a atividade do F VIII:C<sup>21</sup>. O hidroxietilamido diminui os níveis séricos de FvW e de F VIII:C, além de aumentar a fibrinólise<sup>22</sup>. A albumina humana causa mínima alteração plasmática nos níveis de FvW e F VIII:C<sup>22</sup>.

As cefalosporinas podem causar anormalidades transitórias na coagulação com aumento do tempo de protrombina por inibir a carboxilação da vitamina K nos fatores da coagulação dependentes dessa vitamina<sup>23</sup>. A cefotaxima pode levar à inibição imunomediada do FvW ou acelerar a proteólise dos multímeros maiores levando a um quadro de DvW adquirida<sup>23</sup>.

### DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A doença pode ser diagnosticada pesquisando-se o tempo de sangramento e o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), porém esses exames podem estar normais, por isso, a pesquisa isolada deles pode não conferir o diagnóstico da doença<sup>10</sup>. O TTPa reflete o nível de F VIII:C<sup>8</sup> e normal-

mente há suficiente fator em condições basais para normalizar o exame<sup>10</sup>. Se o TTPa estiver muito prolongado é provável que se trate de um caso de doença grave<sup>10</sup>. Cohen e col.<sup>24</sup> afirmaram em seu relato que o TS ajuda a definir o risco e que o nível de F VIII acima de 60% resulta em TS normal com ausência de tendência ao sangramento.

A contagem de plaquetas geralmente está normal, mas no subtipo 2B pode estar diminuída<sup>8</sup>.

O diagnóstico só pode ser confirmado após a realização de: dosagem do F VIII:C, quantificação do antígeno do FvW e pesquisa da atividade do co-fator ristocetina<sup>2,3,8</sup>. A atividade do co-fator da ristocetina é o teste mais específico para a função plaquetária e pode apresentar-se diminuído mesmo na doença leve<sup>2</sup>.

A DvW é uma doença de caráter autossômico com alteração da função plaquetária<sup>1</sup>, enquanto a hemofilia é doença ligada ao cromossomo X que possui alteração apenas no F VIII:C<sup>6</sup>. As mutações do gene von Willebrand levam ao aparecimento de deficiências qualitativas e quantitativas<sup>3</sup>. Em 1994 vários fenótipos da doença foram classificados por um subcomitê da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia em<sup>3,10</sup>:

- Tipo 1 — ocorre em 70 a 80% dos pacientes. É doença com padrão autossômico dominante de expressão variável. Ocorre deficiência quantitativa parcial com diminuição do nível sérico sem alteração estrutural do FvW.
- Tipo 2 — ocorre em aproximadamente 20% dos casos. O padrão de transmissão genética é autossômica dominante. Ocorre deficiência qualitativa no FvW. O subtipo 2A apresenta-se com ausência dos multímeros de alto peso molecular. O FvW é estrutural e funcionalmente anormal. O subtipo 2B possui FvW com afinidade aumentada a glicoproteína Ib o que leva a trombocitopenia. Essa trombocitopenia é agravada pelo uso da desmopressina. O subtipo 2N possui FvW com afinidade diminuída pelo F VIII:C e função plaquetária normal.
- Tipo 3 — Ocorre em 0,5% dos pacientes. É doença autossômica recessiva. As concentrações plasmáticas de FvW são indetectáveis.
- Pseudo-von Willebrand (p-vW) — Sua frequência na literatura é incerta até o momento<sup>25</sup>. É uma doença autossômica dominante que ocorre em decorrência de uma mutação no gene do complexo glicoprotéico 1b situado no cromossomo 17<sup>25</sup>. Fenotipicamente é semelhante ao subtipo 2B<sup>25</sup>.

As manifestações clínicas mais comuns são: epistaxe<sup>3,4,10</sup>, menorragia<sup>2-4,10</sup>, sangramento gengival<sup>2,10</sup>, equimose<sup>2,4,10</sup>, hematoma<sup>10</sup>, hemorragia gastrointestinal<sup>3</sup>, hemartrose<sup>2,3</sup> e sangramento prolongado após procedimentos cirúrgicos<sup>4</sup>. O trauma e outras situações de emergência às vezes impedem a realização completa dos exames, dificultando o diagnóstico, porém alguns aspectos podem ser observados na anamnese no sentido de nortear o diagnóstico diferencial entre distúrbio dos fatores de coagulação e doenças plaquetárias<sup>11</sup>.

Os distúrbios dos fatores de coagulação apresentam<sup>11</sup> história familiar geralmente positiva, predomínio do sexo masculino, hemorragia nas vísceras, resposta ineficaz à compressão de vaso aberto e sangramento retardado após trauma, porém seguido de perda sanguínea persistente.

As doenças plaquetárias apresentam<sup>11</sup> história familiar geralmente negativa, mais comum no sexo feminino, presença de petéquias, púrpuras, hematúria, hemorragia na mucosa e no sistema nervoso central, a compressão do vaso geralmente é eficaz; o sangramento é concomitante com o trauma e é de curta duração.

## TRATAMENTO

O objetivo do tratamento consiste em corrigir a deficiência na atividade do FvW para um nível acima de 50% do normal e da atividade do F VIII para níveis apropriados à situação clínica<sup>2</sup>. Esse objetivo é alcançado com o uso de desmopressina ou pela transfusão de fator específico<sup>2,3</sup>.

A desmopressina (DDAVP) é o fármaco de primeira escolha para os pacientes do tipo 1 e 2A<sup>1-3,10</sup>. É análogo sintético da vasopressina<sup>1,26</sup> e estimula a liberação do FvW pelas células endoteliais<sup>26</sup>. Pode ser administrada por via venosa na dose de 0,3 µg.kg<sup>-1</sup> em 50 mL de solução fisiológica a 0,9% infundida entre 15 a 20 minutos<sup>2,3,26</sup> ou 150 µg em cada narina<sup>2</sup>. A elevação do FvW tem efeito máximo em 30 minutos e duração de 6 a 8 horas<sup>10</sup>.

Os efeitos colaterais da DDAVP já relatados são cefaléia<sup>1</sup>, ruborização<sup>1,27</sup>, hipotensão arterial<sup>1,27</sup>, taquicardia<sup>1</sup>, hiponatremia<sup>1,2,4</sup> e intoxicação hídrica<sup>2,4</sup>. A fim de diminuir o risco de intoxicação hídrica, hiponatremia e, conseqüentemente, convulsão, a ingestão de água pelas vias oral e venosa deve ser restrita por 4 a 6 horas após o uso do fármaco<sup>2</sup>.

A DDAVP também eleva o F VIII, porém na hemofilia A esse efeito é temporário, enquanto na DvW essa elevação persiste por 48 horas<sup>10</sup>.

O crioprecipitado é originado da bolsa de plasma fresco congelado após lento descongelamento e centrifugação da parte crioprecipitada<sup>26,28</sup>. Nas preparações comuns o crioprecipitado não é submetido à atenuação viral<sup>26</sup>, por isso apresenta risco aumentado para infecção<sup>1,2,10,28</sup>. Possui F VIII:C, FvW, fator XIII e fibrinogênio<sup>11</sup>. O crioprecipitado pode ser usado para o diagnóstico diferencial entre p-vW e o subtipo 2B, uma vez que ocorre agregação plaquetária somente nos pacientes com p-vW<sup>25</sup>.

O concentrado de F VIII é preparado a partir de um *pool* de plasma de um grande número de doadores ou através de tecnologia do DNA recombinante<sup>26</sup>. É submetido à atenuação viral<sup>26</sup>. Contém F VIII:C e FvW<sup>11</sup>.

O tratamento antifibrinolítico pode ser usado na prevenção e tratamento de hemorragia durante procedimentos cirúrgicos orais, pois, atuam inibindo a ação fibrinolítica das enzimas salivares<sup>26</sup>. Também podem ser utilizados como tratamento coadjuvante ao DDAVP<sup>2</sup>. Está contra-indicado na hematúria<sup>2,26</sup> e na menorragia<sup>2</sup>. O ácido ε-aminocapróico

pode ser administrado pela via oral ou venosa na dose de 200 mg.kg<sup>-1</sup>, seguido por 100 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 6 horas (máximo de 5 g/dose) e o ácido tranexâmico pode ser administrado na dose de 25 mg.kg<sup>-1</sup> (máximo de 1,5 g) por via oral ou 10 mg.kg<sup>-1</sup> (máximo de 1 g) por via venosa <sup>26</sup>.

O plasma pode ser usado nos casos em que o concentrado específico não esteja disponível <sup>26</sup>. Ele possui todos os fatores da coagulação <sup>11</sup>.

Em caso de resposta insatisfatória a DDAVP ou resistência à transfusão de fator, pode-se optar por transfusão de plaquetas na tentativa de corrigir o defeito plaquetário<sup>10</sup>. As plaquetas estão indicadas como primeira escolha apenas para os pacientes com p-vW, pois nesses pacientes o crio-precipitado, o concentrado de fator F VIII e a DDAVP podem levar à trombocitopenia <sup>25</sup>.

### CONSIDERAÇÕES ANESTÉSICAS

Alguns cuidados são recomendados na DvW para a realização de uma anestesia mais segura e com menor incidência de complicações. Dentre elas podem ser citadas:

- 1) Consulta prévia com o hematologista <sup>14</sup>. Essa conduta auxilia o tratamento profilático tanto para intervenções cirúrgicas odontológicas como para as de grande porte. Nos casos indicados, tipo 1 e 2A, a DDAVP deve ser infundida 60 minutos antes do procedimento cirúrgico <sup>29</sup>. Como os tipos 1 e 2A representam 95% de todos os pacientes <sup>1</sup>, essa conduta é fundamental tanto para as intervenções cirúrgicas de pequeno como as de grande porte. Os procedimentos cirúrgicos odontológicos e os de pequeno porte podem ser realizados somente com DDAVP <sup>6,15</sup>, embora seja recomendável a internação para observação pós-operatória <sup>3</sup>. Os pacientes resistentes, aqueles do subtipo 2B e do tipo 3, necessitam de transfusão de fator antes da realização das intervenções cirúrgicas <sup>2</sup>.
- 2) Após o uso da DDAVP, deve-se pesquisar a normalização do TS e a melhora dos níveis de F VIII antes da intervenção cirúrgica para aqueles pacientes que possuem esses exames alterados <sup>29</sup>. Até 10% dos pacientes do tipo 1 não são responsivos <sup>22</sup>, e os indivíduos do subtipo 2A podem apresentar resposta variável <sup>1</sup>.
- 3) Preferir anestesia geral. Pacientes com coagulopatia que são submetidos a bloqueio no neuroeixo têm risco elevado para formação de hematoma e compressão de estruturas neurológicas. O diagnóstico definitivo é dado pela tomografia computadorizada e pela ressonância nuclear magnética <sup>30</sup>. A radiografia de coluna não serve para dar o diagnóstico, por isso, nos centros menores há extrema dificuldade e retardo no diagnóstico que pode comprometer a resolução do caso, que é realizada através da cirurgia. A laminectomia deve ser realizada até oito horas após a perfuração do vaso com aproximadamente 38% dos pacientes apresentando recuperação parcial ou total dos sintomas <sup>30</sup>. Mais importante do que

a compressão é a velocidade com que essa compressão se instala <sup>30</sup>.

- 4) Evitar traumas durante a anestesia <sup>31</sup>. A punção arterial para realização de gasometria arterial é desaconselhada <sup>31</sup>. O trauma de laringe durante a intubação traqueal pode causar hematoma com possibilidade de obstrução das vias aéreas no período pós-operatório <sup>31</sup>. Também está desaconselhada a via muscular para administração de medicações.
- 5) Evitar fármacos que interferem com a função plaquetária. O acetaminofeno pode ser usado para analgesia, pois apresenta ação clínica insignificante na função plaquetária <sup>6</sup>. Para a reposição volêmica intra-operatória devem ser preferidas soluções cristalóides <sup>22</sup>. Em caso de necessidade de colóide, a preferência é pela albumina <sup>22</sup>.
- 6) Monitorizar a concentração sanguínea de sódio após o uso da DDAVP. Este fármaco é análogo sintético do hormônio antidiurético e aumenta a reabsorção renal de água <sup>1</sup>. A hiponatremia pode levar a convulsão <sup>1</sup>. Deve-se preferir a solução glicofisiológica à solução glicosada a 5%.
- 7) É recomendável pesquisar o TS e o nível sérico de F VIII no pós-operatório pelo menos uma vez ao dia <sup>29</sup>. Pode ser necessário usar a DDAVP uma vez ao dia após a intervenção cirúrgica até a adequada cicatrização <sup>29</sup>. Pacientes do tipo 2B e 3 devem receber transfusão a cada 12 horas até a completa cicatrização <sup>29</sup>.

### DOENÇA DE VON WILLEBRAND E GRAVIDEZ

A DvW é a coagulopatia hemorrágica hereditária mais frequente em mulheres com idade fértil <sup>15</sup>. Durante a gravidez ocorre elevação dos níveis de FvW e do F VIII em 375% e 200% respectivamente <sup>7,32</sup>, associada à diminuição da fibrinólise <sup>32</sup>. Complicações hemorrágicas durante a gravidez são raras <sup>14</sup>. Após o esvaziamento uterino os níveis de F VIII e FvW diminuem rapidamente <sup>7,15</sup> e a incidência de hemorragia pós-parto no tipo 1 chega a ser de 18,5%, enquanto no tipo 2 é de 20% <sup>15</sup>.

Alguns autores relataram anestesia no neuroeixo com sucesso <sup>7,15</sup>, e outros referem esse tipo de procedimento como alternativa possível à anestesia geral para gestantes <sup>9,32</sup>. Esses autores recomendam alguns cuidados antes da realização do bloqueio em gestantes como: 1) Conhecer a história natural da doença, seu tratamento e solicitar o parecer do hematologista <sup>32</sup>; 2) Administração prévia da DDAVP ou transfusão de fator <sup>9</sup>; 3) Punção com agulha na linha mediana e por anestesiolista experiente com a técnica <sup>15</sup>; 4) Em caso de uso de cateter usar anestésico antes da sua introdução para dilatar o espaço <sup>15</sup>; 5) Usar cateter com ponta roma <sup>15</sup>; e 6) Usar DDAVP de 7 a 10 dias após o parto <sup>9</sup>. Mesmo com todas essas recomendações, o risco de hematoma em neuroeixo existe e deve ser considerado antes da realização de qualquer punção. Desde que não haja dificuldade para a realização da intubação traqueal, deve-se dar preferência à anestesia geral <sup>33</sup>. A paciente deve estar cien-

te dos riscos e benefícios de qualquer das técnicas que venha a ser escolhida.

## CONCLUSÃO

A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, porém é subdiagnosticada pela complexidade da própria doença. A correta classificação do paciente, o uso apropriado da desmopressina e a transfusão do fator de von Willebrand são medidas fundamentais para a realização do procedimento anestésico bem-sucedido.

---

## *von Willebrand's Disease and Anesthesia*

Fabiano Timbó Barbosa, TSA, M.D.; Rafael Martins da Cunha, M.D.; Luciano Timbó Barbosa, M.D.

## INTRODUCTION

In 1926, Erich von Willebrand described a hemorrhagic disease affecting both genders<sup>1,2</sup>. It was initially described in a Finnish girl and in 66 of her relatives<sup>1</sup>. Contrary to hemophilia, this disease is autosomal dominant in most patients<sup>2,3</sup> and presents, classically, with prolonged bleeding time and normal platelets<sup>1</sup>. It is known as von Willebrand's disease (vWD)<sup>1,2</sup> or angiohemophilia<sup>5</sup>.

It is the most common hereditary hemorrhagic disease<sup>4,6-9</sup>. It affects up to 2% of the population<sup>1,2,4</sup>, but its real incidence is unknown since mild cases go unnoticed<sup>3,4</sup>. Most cases are mild<sup>2</sup> and patients may have normal or discretely altered routine coagulation exams<sup>3,6,8,10</sup>.

von Willebrand's disease is secondary to a mutation on the short arm of chromosome 12, being characterized by platelet dysfunction, decreased production of von Willebrand's factor (vWF), and reduced levels of factor VIII (F VIII:C)<sup>3</sup>.

## NORMAL PRIMARY HEMOSTASIA

Primary hemostasia is the initial coagulation process triggered by vascular damage<sup>11</sup>. Local mechanisms lead to vasoconstriction and change local permeability, shunting the blood flow to collateral vessels, causing edema<sup>11</sup>. Local edema and extravasated blood help to compress the vessel<sup>6,11</sup>. Platelets participate in hemostasia by forming a platelet plug in damaged areas<sup>12</sup>. This mechanism is extremely important for capillaries, arterioles, and venules<sup>12</sup>.

Initially, platelets adhere to subendothelial collagen fibrils in the damaged vessels through the glycoprotein complex Ia/IIa present in surface receptors on the platelets<sup>12</sup>. von Willebrand's factor is transported to the subendothelium and undergoes a conformational change<sup>10</sup>. The initial platelet adherence is stabilized by the modified vWF after it binds to

the glycoproteins Ib/IX<sup>12,13</sup>. After this biological event, platelet granules are released and ADP activates and modifies the conformation of the IIb/IIIa complex<sup>12</sup>. The subsequent binding of vWF, IIb/IIIa complex, and fibrinogen is responsible for platelet aggregation<sup>10</sup>.

Ristocetin is an antibiotic that induces the binding of vWF and glycoprotein Ib, being used to diagnosis this disease<sup>10</sup>.

## PHYSIOPATHOLOGY AND DRUGS THAT INTERFERE WITH PLATELET FUNCTION

Normal vWF is a large multimeric glycoprotein with 22,000-dalton monomeric subunits<sup>2</sup>. Its total molecular weight might reach 20 million daltons and its agglutinating properties are mediated mainly by the higher molecular weight multimers<sup>2</sup>. It is synthesized by endothelial cells<sup>4,10</sup>, megakaryocytes<sup>4,10</sup>, and platelets<sup>10</sup>, being the only coagulation factor that is not produced by the liver<sup>6</sup>. The regulating mechanisms are not well understood<sup>10</sup>. Most of it is in the plasma forming a complex with F VIII:C<sup>3</sup>, but it is also found in the Weibel-Palade corpuscles of endothelial cells<sup>3,14,15</sup> and in the alpha granules of the platelets<sup>3</sup>. Individuals with type O blood group have lower levels of vWF<sup>2,10,14</sup>.

von Willebrand factor has two main functions: to facilitate sub-endothelial platelet adhesion in damaged vessels<sup>1,3,8,10,15</sup> and to form a complex with F VIII:C, protecting it from premature activation<sup>1,15</sup> and blocking its proteolytic degradation<sup>1,3,10,15</sup>. Inappropriate formation of vWF or normal formation in low amounts leads to a deficiency in platelet adhesion, hindering primary hemostasia and decreasing the half-life of F VIII:C. Some drugs interfere with platelet function through unknown mechanisms or in ways that are not completely known, such as: acetylsalicylic acid (ASA), prostaglandin analogues, dipyridamole, clopidogrel, ticlopidine, inhibitors of the IIb/IIIa glycoprotein, heparin,  $\beta$ -adrenergic antagonists, betalactam antibiotics, and vitamin E<sup>16</sup>.

Non-steroidal anti-inflammatories block platelet aggregation, but the effects of ASA are prolonged<sup>17,18</sup> and irreversible<sup>18</sup>. Acetylsalicylic acid blocks cyclooxygenase 1 and the formation of thromboxane A<sub>2</sub>, which causes vasoconstriction and platelet aggregation<sup>16</sup>. The endothelial inhibition of prostacyclin formation is not permanent because cells are capable to regenerate new enzymes promptly<sup>16</sup>.

The analogues of prostacyclin I<sub>2</sub> inhibit platelet aggregation and thrombus formation by stimulating receptors specific for this prostaglandin on the surface of the platelet<sup>16</sup>. This class of drugs includes iloprost, cicaprost, and beraprost<sup>16</sup>.

Dipyridamole is a vasodilator and has anti-thrombotic activity<sup>16,18</sup>. The proposed mechanism of action is the inhibition of platelet phosphodiesterase, with an increase in cyclic AMP, and potentiation of the inhibitory effects of prostaglandin I<sub>2</sub><sup>16,18</sup>. Ticlopidine and clopidogrel are thienopyridine derivatives that reduce the binding of ADP to its receptor<sup>16</sup>. Another mechanism of action proposed for ticlopidine is the blockade of the interaction of vWF and fibrinogen with platelets<sup>18</sup>.

Inhibitors of the IIb/IIIa glycoprotein complex have been successfully used in acute coronary syndromes, and are being tested in patients with ischemic strokes<sup>19</sup>. Tirofiban is an antagonist of platelet aggregation that belongs to this class of drugs<sup>16</sup>.

Heparin can bind to a protein in the membrane of platelets, form an antigenic complex, and induce the formation of IgG<sup>20</sup>. This immunoglobulin aggregates the platelets, leading to venous and arterial thrombosis<sup>20</sup>.

The mechanism of action of  $\beta$ -adrenergic antagonists is not well understood<sup>16</sup>. Propranolol has antiplatelet effects in patients with coronary insufficiency but not in healthy individuals, while timolol causes platelet aggregation<sup>16</sup>.

There is also reference in the literature to coagulation deficit after using some colloidal solutions<sup>21</sup>. Dextran decreases platelet adhesion and reduces the activity of F VIII:C<sup>21</sup>. Hydroxiethylamide decreases serum levels of vWF and F VIII:C, besides increasing fibrinolysis<sup>22</sup>. Human albumin causes minimal changes in the plasma levels of vWF and F VIII:C<sup>22</sup>. Cephalosporins may cause transient coagulation abnormalities, increasing prothrombin time by inhibiting the carboxylation of vitamin K on coagulation factors dependent on that vitamin<sup>23</sup>. Cefotaxime may lead to the immune-mediated inhibition of vWF or accelerate the proteolysis of larger multimers, causing acquired vWD<sup>23</sup>.

## DIAGNOSIS, CLASSIFICATION, AND CLINICAL MANIFESTATIONS

The disease can be diagnosed by the bleeding time and activated partial thromboplastin time (PTT), but they may be normal and, for that reason, they alone cannot confirm the diagnosis<sup>10</sup>. The activated partial thromboplastin time reflects the level of F VIII:C<sup>8</sup> and usually, in baseline conditions, there is enough factor to normalize the test<sup>10</sup>. If the PTT is too prolonged, it is probably a case of severe disease<sup>10</sup>. Cohen et al.<sup>24</sup> reported that bleeding time helps define the risk and that a level of F VIII above 60% results in normal bleeding time and absence of bleeding.

Platelet count is usually normal, but in subtype 2B it can be decreased<sup>8</sup>.

The diagnosis can only be confirmed after determination of: the levels of F VIII:C, quantification of the vWF antigen, and the activity of the ristocetin cofactor<sup>2,3,8</sup>. The activity of the ristocetin cofactor is the most specific exam for platelet function, and can be decreased even in mild disease<sup>2</sup>.

von Willebrand's disease is an autosomal disease with altered platelet function<sup>1</sup>, while hemophilia is related with chromosome X and has change only on F VIII:C<sup>6</sup>. Mutations on the von Willebrand's gene cause qualitative and quantitative deficiencies<sup>3</sup>. In 1994, several phenotypes of the disease were classified by a subcommittee of the International Society of Homeostasis and Thrombosis, as follows<sup>3,10</sup>:

- Type 1 — Affects 70 to 80% of patients. It is an autosomal dominant disease with variable expression. There is

partial quantitative deficiency with reduction of the serum level without structural changes in the vWF.

- Type 2 — Affects approximately 20% of the patients. The pattern of genetic transmission is autosomal dominant. There is qualitative deficiency of the vWF. In subtype 2A, high molecular weight multimers are absent. Von Willebrand's factor is structural and functionally abnormal. In subtype 2B, the affinity of the vWF for glycoprotein Ib is increased, leading to thrombocytopenia, which is worsened by the use of desmopressin. In subtype 2N, the affinity of the vWF for F VIII:C is decreased and platelet function is normal.
- Type 3 — Affects 0.5% of the patients. It is an autosomal recessive disease. Plasma levels of vWF are undetectable.
- Pseudo-von Willebrand disease (p-vW) — Its frequency is unknown<sup>25</sup>. It is an autosomal dominant disease secondary to a mutation in the gene of the 1b glycoprotein complex on chromosome 17<sup>25</sup>. It is phenotypically similar to subtype 2B<sup>25</sup>.

The most common clinical manifestations include: epistaxis<sup>3,4,10</sup>, menorrhagia<sup>2-4,10</sup>, gingival bleeding<sup>2-10</sup>, ecchymosis<sup>2,4,10</sup>, hematoma<sup>10</sup>, gastrointestinal bleeding<sup>3</sup>, hemarthrosis<sup>2,3</sup>, and prolonged bleeding after surgeries<sup>4</sup>.

Trauma and other emergency situations sometimes do not allow complete blood testing, making it difficult to diagnose this condition. But some aspects can be observed in the anamnesis that will indicate the differential diagnosis between coagulation factors disturbances and platelet diseases<sup>11</sup>.

Patients with disturbances of coagulation factors<sup>11</sup> usually have a positive family history, predominance of male gender, visceral bleeding, ineffective response to compression of an open vessel, and delayed bleeding after trauma followed by persistent bleeding.

Patients with platelet disorders<sup>11</sup> usually have a negative family history, more common in women, with the presence of petechiae, purpura, hematuria, mucosal and central nervous system bleeding, and vessel compression is usually effective; bleeding is concomitant with the trauma and it is short-lived.

## TREATMENT

The objective of the treatment is to correct the deficiency of the activity of the vWF to a level above 50% of normal and the activity of F VIII to levels appropriate for the clinical situation<sup>2</sup>. This objective is achieved using desmopressin or by the transfusion of the specific factor<sup>2,3</sup>.

Desmopressin (DDAVP) is the drug of choice for patients with types 1 and 2A<sup>1-3,10</sup>. It is a synthetic analogue of vasopressin<sup>1,26</sup> and stimulates the release of vWF by endothelial cells<sup>26</sup>. It can be administered intravenously at a dose of 0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  in 50 mL of normal saline over 15 to 20 minutes<sup>2,3,26</sup> or 150  $\mu\text{g}$  in each nostril<sup>2</sup>. The increase in vWF has a maximal effect in 30 minutes and lasts from 6 to 8 hours<sup>10</sup>.

The side effects of DDAVP reported so far include headache<sup>1</sup>, rubor<sup>1,27</sup>, hypotension<sup>1,27</sup>, tachycardia, hyponatremia<sup>1,2,4</sup>, and water intoxication<sup>2,4</sup>. In order to decrease water intoxication, hyponatremia, and consequent seizures, the administration of water, orally or intravenously, should be restricted for 4 to 6 hours after the use of the drug<sup>2</sup>.

Desmopressin also increases the level of F VIII; however, in hemophilia A, this effect is temporary while in vWD this elevation persists for 48 hours<sup>10</sup>.

Cryoprecipitate originates from the bag of fresh frozen plasma after slow thawing and centrifugation<sup>26,28</sup>. In the common preparation, the cryoprecipitate is not submitted to viral attenuation<sup>26</sup> and, therefore, poses an increased risk of infection<sup>1,2,10,28</sup>. It has F VIII:C, vWF, factor XIII and fibrinogen<sup>11</sup>. It can be used for the differential diagnosis between p-vW and subtype 2B, since only patients with p-vW show platelet aggregation<sup>25</sup>.

Factor VIII concentrate is prepared from the pool of plasma from a large number of donors or through the technology of recombinant DNA<sup>26</sup>. It undergoes viral attenuation<sup>26</sup>, and contains F VIII:C and vWF<sup>11</sup>.

Antifibrinolytic treatment can be used for the prevention and treatment of bleeding during oral surgeries, because it inhibits the fibrinolytic action of the enzymes in the saliva<sup>26</sup>. It can also be used as adjuvant to DDAVP<sup>2</sup>. It is contra-indicated in cases of hematuria<sup>2,26</sup> and menorrhagia<sup>2</sup>. Epsilon-aminocaproic acid may be orally or intravenously administered, at a dose of 200 mg.kg<sup>-1</sup> followed by 100 mg.kg<sup>-1</sup> every 6 hours (maximum of 5 g/dose), and tranexamic acid can be administered in the oral dose of 25 mg.kg<sup>-1</sup> (maximum of 1.5 g) or 10 mg.kg<sup>-1</sup> (maximum 1 g) intravenously<sup>26</sup>.

Plasma can be used in cases in which the specific concentrate is not available<sup>26</sup>. It has all coagulation factors<sup>11</sup>.

In the case of unsatisfactory response to DDAVP or resistance to factor transfusion, one can transfuse platelets in an attempt to correct the platelet defect<sup>10</sup>. Platelets are the first choice of treatment only in patients with p-vW because cryoprecipitate, factor F VIII concentrate, and DDAVP can cause thrombocytopenia in these patients<sup>25</sup>.

## ANESTHETIC CONSIDERATIONS

Some precautions are recommended in vWD for a safer anesthesia, with reduced incidence of complications. Among them we should mention:

- 1) Prior evaluation by a hematologist<sup>14</sup>. This helps the prophylactic treatment both in odontological surgeries and major surgeries. When indicated, in types 1 and 2A, DDAVP should be infused 60 minutes before the surgery<sup>29</sup>. Since types 1 and 2A represent 95% of all patients<sup>1</sup>, this approach is fundamental both for minor and major surgeries. Odontological and minor surgeries can be performed with the administration of DDAVP alone<sup>6,15</sup>, although hospitalization of the patient is recommended for postoperative observation<sup>3</sup>. Resistant patients, with

subtype 2B and type 3, need factor transfusion before any surgery<sup>2</sup>;

- 2) After using DDAVP, normalization of the bleeding time and improved levels of F VIII should be confirmed before the surgery in patients in whom they were abnormal<sup>29</sup>. Up to 10% of type 1-patients are non-responsive<sup>22</sup>, while individuals with subtype 2A present a variable response<sup>1</sup>;
- 3) Give preference to general anesthesia. Patients with coagulopathies undergoing neuroaxis block have an increased risk of developing a hematoma and compression of neurological structures. The diagnosis is confirmed by CT scan or MRI<sup>30</sup>. Radiography of the spine are non-diagnostic; therefore, it is extremely difficult to make the diagnosis in small centers, and this delay may affect the resolution of the case, which is treated surgically. Laminectomy should be performed up to eight hours after puncturing the vessels, and approximately 38% of the patients show partial or complete resolution of the symptoms<sup>30</sup>. The speed in which compression develops is more important than the compression itself<sup>30</sup>;
- 4) Avoid traumas during the anesthesia<sup>31</sup>. Arterial puncture for determination of arterial blood gases is not recommended<sup>31</sup>. Laryngeal trauma during tracheal intubation may cause hematoma, with the possibility of postoperative obstruction of the airways<sup>31</sup>. The intramuscular administration of medications should also be avoided;
- 5) Avoid drugs that interfere with platelet function. Acetaminophen can be used for analgesia since it has a clinically insignificant influence on platelet function<sup>6</sup>. Crystalloid solutions should be used for intraoperative volume replacement<sup>22</sup>. Albumin should be used whenever the administration of a colloid is necessary<sup>22</sup>;
- 6) Monitor sodium serum levels after using DDAVP. This drug is a synthetic analogue of the anti-diuretic hormone and increases renal reabsorption of water<sup>1</sup>. Hyponatremia can cause seizures<sup>1</sup>. Normal saline with glucose should be used instead of 5% glucose in water.
- 7) Bleeding time and serum levels of F VIII should be checked at least once a day postoperatively<sup>29</sup>. It might be necessary to use DDAVP once a day after the surgery until the proper healing of the surgical wound<sup>29</sup>. Patients with types 2B and 3 should be transfused every 12 hours until complete cicatrization<sup>29</sup>.

## VON WILLEBRAND'S DISEASE AND PREGNANCY

von Willebrand's disease is the most frequent hereditary hemorrhagic coagulopathy in women in childbearing age<sup>15</sup>. During pregnancy, the levels of vWF and F VIII are increased 375% and 200%, respectively<sup>7,32</sup>, associated with decreased fibrinolysis<sup>32</sup>. Hemorrhagic complications during pregnancy are rare<sup>14</sup>. After uterine emptying, the levels of F VIII and vWF decrease rapidly<sup>7,15</sup> and the incidence of post-partum hemorrhage in type 1 reaches 18.5% and in type 2, 20%<sup>15</sup>.

Some authors have reported successful neuroaxis anesthesia<sup>7,15</sup> and others consider this procedure a viable alternative to general anesthesia in parturients<sup>9,32</sup>. These authors recommend a few precautions before performing the block, such as: 1) One should know the natural history of the disease, its treatment, and request the evaluation by a hematologist<sup>32</sup>; 2) Prior administration of DDAVP or factor transfusion<sup>9</sup>; 3) The puncture should be performed in the midline by an experienced anesthesiologist<sup>15</sup>; 4) If a catheter is used for administration of the anesthetic drug, the space should be dilated before it is introduced<sup>15</sup>; 5) Use a round tip catheter<sup>15</sup>; and 6) Use DDAVP for 7 to 10 days after delivery<sup>9</sup>.

Even with these recommendations, there is a risk of a hematoma of the neuroaxis, and it should be considered before any puncture. General anesthesia should be used if tracheal intubation is not difficult to perform<sup>33</sup>. The patient should be aware of the risks and benefits of any technique that might be chosen.

## CONCLUSION

von Willebrand's disease is the most common hereditary hemorrhagic disorder, but it is underdiagnosed due to its complexity. The proper classification of the patient, adequate use of desmopressin, and transfusion of von Willebrand's factor are fundamental for a successful anesthetic procedure.

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

- Allen GC, Armfield DR, Bontempo FA et al. — Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*, 1999;125:547-551.
- Kessler CM — Deficiência dos Fatores da Coagulação, em: Goldman L, Bennett JC — *Cecil Tratado de Medicina Interna*, 21ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001;1116-125.
- Lorenzi TF — Patologia da Hemostasia, em: D'arnico E, Daniel MM, Silveira PAA — *Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica*, 3ª Ed, Rio de Janeiro, Medsi, 2003;477-552.
- Stehling L — Blood Transfusion and Component Therapy, em: Gregory GA — *Pediatric Anesthesia*, 4th Ed, São Francisco, Churchill Livingstone, 2002;117-144.
- Laget-Corsin L, Parquet-Gernez A — Problemes d'anesthesie-reanimation lies aux angio-hemophilies. *Anesth Analg (Paris)*, 1968;25:139-144.
- Rapaport SI — Distúrbios Hemorrágicos, em: Bondy PK, Junior PVD, Douglas RG et al. — *Manual Merk de Medicina*, 16ª Ed, São Paulo, Roca, 1992;1183-1207.
- Milaskiewicz RM, Holdcroft A, Letsky E — Epidural anaesthesia and von Willebrand's disease. *Anaesthesia*, 1990;45:462-464.
- Abreu MP, Porto AM, Minari AL et al. — Anestesia para septoplastia e turbinectomia em paciente portador de Doença de von Willebrand. *Relato de caso. Rev Bras Anesthesiol*, 2003; 53:382-387.
- Esteve I, Atienzar MC, Gil S et al. — Manejo anestésico de una gestante com estenosis aórtica severa y enfermedad de von Willebrand. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2005;52:115-116.
- Petrovitch CT, Drummond JC — Hemoterapia e Hemostasia, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK — *Anestesia Clínica*, 4ª Ed, São Paulo, Manole, 2004;201-238.
- Beer Jr A — Coagulação e Coagulopatias, em: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC et al. — *Anesthesiologia SAESP*, 5ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2001;437-450.
- Handin RI — Sangramento e Trombose, em: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. — *Harrison Medicina Interna*, 15ª Ed, Rio de Janeiro, Mc Graw-Hill, 2002;375-381.
- Handin RI — Distúrbio das Plaquetas e das Paredes dos Vasos, em: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. — *Harrison Medicina Interna*, 15ª Ed, Rio de Janeiro, Mc Graw-Hill, 2002;791-798.
- Parnet JL, Horow JC — Hematologic Diseases, em: Benumof JL — *Anesthesia and Uncommon Diseases*, 4th Ed, Filadélfia, W B Saunders, 1998;275-315.
- Perez-Barrero P, Gil L, Martinez C et al. — Tratamiento con desmopresina (DDAVP) prévio a la analgesia epidural del parto a una paciente con enfermedad de von Willebrand tipo 1. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2003;50:526-529.
- Puyo CA — Antiplatelet therapy, new and old. *Int Anesthesiol Clin*, 2004;42:95-102.
- Murray DJ — Avaliação do Paciente com Anemia e Distúrbios da Coagulação, em: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG et al. — *Princípios e Prática da Anesthesiologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996;248-259.
- Pereira MG — Anticoagulantes, Antiagregantes Plaquetários e Trombolíticos, em: Silva P — *Farmacologia*, 6ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001;604-613.
- Oliveira Filho J — Acidente Vascular Encefálico Isquêmico Agudo, em: Nácúl FE — *Medicina Intensiva Abordagem Prática*, Rio de Janeiro, Revinter, 2004;109-115.
- Marino PL — Distúrbios Plaquetários e Reposição, em: Marino PL — *Compêndio de UTI*, 2ª Ed, Porto Alegre, 2000;567-574.
- Potério GMB — Reposição Volêmica e Transfusão, em: Yamashita AM, Takaoka F, Auler Junior JOC et al. — *Anesthesiologia SAESP*, 5ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2001;415-463.
- Maxuell L, Godwin SR, Mancuso TJ et al. — Systemic Disorders in Infants and Children, em: Motoyama EK, Davis PJ — *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, 7th Ed, Pittsburg, Mosby Elsevier, 2006;1032-1109.
- Haj MA, Murch N, Bowen et al. — Cefotaxime as the potencial cause of transient acquired von Willebrand syndrome. *Eur J Haematol*, 2006;76:440-443.
- Cohen S, Daitch JS, Goldiner PL et al. — Epidural analgesia for labor and delivery in a patient with von Willebrand's disease. *Reg Anesth*, 1989;14:95-97.
- Enayat MS, Guillatt AM, Lester W et al. — Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance. *Br J Haematol*, 2006;133:664-666.
- Flores RPG, Bagatini A, Santos ATL et al. — Hemofilia e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:865-871.
- Plumley MH — DDAVP and anaesthesia. *Anaesthesia*, 1988; 43:898.
- Bolan CD, Rick ME e Polly Jr DW — Transfusion medicine management for reconstructive spinal repair in a patient with von Willebrand's disease and a history of heavy surgical bleeding. *Spine*, 2001;26:E552-E556.
- Fischer G, Shore-Lesserson L — Hematologic Diseases, em: Fleisher LA — *Anesthesia and Uncommon Diseases*, 5th Ed, Filadélfia, Saunders Elsevier, 2006;359-376.
- Persson J, Flisberg P, Lundberg J — Thoracic epidural anesthesia and epidural hematoma. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46: 1171-1174.
- Bowes JB — Anaesthetic management of haemothorax and haemoptysis due to von Willebrand's disease. A case report. *Br J Anaesth*, 1969;41:894-896.

32. Novoa L, Navarro Egea M, Vieito Amot M et al. — Analgesia y anestesia obstétrica con remifentanilo a una paciente con enfermedad de von Willebrand. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2003;50:242-244.
33. James AH — von Willebrand disease. *Obstet Gynecol Survey*, 2006;61:136-145.

#### RESUMEN

Barbosa FT, Cunha RM, Barbosa LT — Enfermedad de von Willebrand y Anestesia.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** La enfermedad de von Willebrand ocurre debido a la mutación en el cromosoma 12 y se caracteriza por la deficiencia cualitativa o cuantitativa del factor de von Willebrand. La diversidad de mutaciones conlleva al apareamiento de las más variadas manifestaciones clínicas posibilitando la división de los pacientes en varios tipos y subtipos clínicos. La

*coagulopatía se manifiesta básicamente a través de la disfunción plaquetaria asociada con la disminución de los niveles séricos del factor VIII coagulante. El objetivo de esa revisión fue mostrar los cuidados relacionados con las pacientes portadoras de la enfermedad de von Willebrand durante el período perioperatorio.*

**CONTENIDO:** Se definieron las características de la enfermedad de von Willebrand en cuanto a las fisiopatologías, la clasificación, al diagnóstico laboratorial, al tratamiento actual y a los cuidados con el manejo del paciente en el período perioperatorio.

**CONCLUSIONES:** La enfermedad de von Willebrand es el disturbio hemorrágico hereditario más común, sin embargo ella está subdiagnosticada por la complejidad de la propia enfermedad. La correcta clasificación del paciente, el uso apropiado de la desmopresina y la transfusión del factor de von Willebrand son medidas fundamentales para la realización del procedimiento anestésico exitoso.