

## **Doença de Von Willebrand –**

### **Screening em meninas e adolescentes com sangramento menstrual intenso**

O sangramento menstrual intenso é uma queixa comum em meninas e adolescentes pós-puberdade e pode causar diminuição da qualidade de vida, assim como sérios problemas de saúde, incluindo anemia por deficiência de ferro, necessidade de hospitalização e transfusão em casos graves. Entre meninas e adolescentes com sangramento menstrual intenso, até 20% podem ter um distúrbio hemorrágico subjacente. No entanto, os distúrbios hemorrágicos continuam sendo uma condição sub-diagnosticada e subtratados em mulheres. .

A doença de Von Willebrand, definida como uma deficiência quantitativa ou qualitativa do fator Von Willebrand, é o distúrbio de sangramento mais comum em mulheres com uma prevalência estimada de 1,6 milhão nos Estados Unidos. O sangramento menstrual intenso é o sintoma mais comum entre as mulheres com doença de Von Willebrand, ocorrendo em até 93% dos pacientes. O início do sangramento menstrual intenso na menarca é frequentemente o primeiro sinal da doença de von Willebrand nos pacientes afetados. O diagnóstico precoce da doença de Von Willebrand permite estratégias adicionais de tratamento para menstruações intensas, se necessário, e profilaxia para sangramento durante procedimentos cirúrgicos futuros ou no parto.

Já em 2001, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) publicou a recomendação para rastrear adolescentes com menorragia para a doença de von Willebrand. Em um parecer posterior do Comitê, o ACOG refinou esta recomendação ao aconselhar a triagem para distúrbios hemorrágicos em adolescentes que relataram: sangramento menstrual intenso em combinação com um ou mais dos seguintes:

- Menstruação maior que 7 dias ou sangramento através de um absorvente ou tampão em 2 horas,
- Anemia
- História familiar de um distúrbio de sangramento

- História de sangramento após um desafio hemostático (isto é, extração dentária, cirurgia, parto).

Embora essas diretrizes estejam em vigor há mais de 15 anos, a captação da triagem da doença de von Willebrand na prática clínica é desconhecida. A equipe do estudo atual á descobriu que a triagem foi realizada em apenas uma minoria de pacientes do Ohio Medicaid (menos de 15% com sangramento menstrual intenso e menos de 25% com sangramento menstrual intenso).

No presente estudo, utilizamos um banco de dados de sinistros de seguro de saúde longitudinal para avaliar a frequência de triagem de von Willebrand em uma amostra nacionalmente representativa de mulheres de 10 a 17 anos com sangramento menstrual intenso.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Neste estudo de coorte retrospectivo, foram utilizados os bancos de dados da pesquisa Truven Health MarketScan, uma família de bancos de dados de pesquisa, que inclui as prescrições médicas de mais de 109 milhões de vidas cobertas nos Estados Unidos, além de dados do Medicaid de 8,6 milhões de pacientes.

A população deste estudo se baseou em um banco de dados de meninas de 10 a 17 anos com diagnóstico de sangramento menstrual intenso baseado na presença de um código interno ou dois códigos ambulatoriais consistentes com sangramento menstrual intenso. O interesse específico foi para pacientes com um novo diagnóstico de sangramento menstrual intenso.

Os critérios utilizados pelo grupo foram definidos como sangramento menstrual intenso e mais uma das seguintes características clínicas aparecendo nos 12 meses após o primeiro diagnóstico:

- 1) internação com sangramento menstrual intenso com anemia
- 2) evidência de anemia por deficiência de ferro
- 3) evidência de transfusão de sangue

O diagnóstico da doença de Von Willebrand foi considerado como a presença de uma alegação laboratorial para os níveis plasmáticos de VWF: Ag, VWF: RCo, ou ambos, nos 12 meses após a primeira aparição de hemorragia menstrual intensa.

## RESULTADOS

O banco de dados identificou 202.000 meninas e adolescentes pós-púberes. Destas, 56.000 (27%) tiveram um diagnóstico de sangramento menstrual intenso pelo menos uma vez durante o período do estudo.

Destas 56.000 meninas identificadas, 23.888 preenchem os critérios de inclusão e foram diagnosticados com sangramento menstrual intenso entre 2011 e 2013. Quando foram avaliados os critérios do grupo de estudo apenas 986 meninas e adolescentes preenchem os critérios. Os tipos mais comuns de profissionais de saúde envolvidos na primeira consulta por sangramento menstrual intenso foram os obstetras - ginecologistas e médicos de saúde da família.

Menos de 1 em cada 10 (8% [1.936 / 23.888]) da população total e menos de uma em cada cinco mulheres que preencheram os critérios do grupo para sangramento menstrual intenso (16% [160/986]) foram rastreadas para doença de von Willebrand.

Os pacientes que eram mais jovens no momento da apresentação com sangramento menstrual intenso foram triados com mais frequência que os pacientes mais velhos (diferença de risco para o percentual de rastreamento de jovens [10–13 anos de idade (13,9%) versus 14–17 anos de idade (6,4%)] %, IC 95% 6,5–8,5%,  $P < 0,001$ ).

Os pacientes admitidos com sangramento menstrual intenso, aqueles com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro e aqueles submetidos a tratamento da anemia por deficiência de ferro foram rastreados com maior frequência para doença de von Willebrand (porcentagem de triagem de risco, respectivamente, 7,0%, IC95% 3,0–11,0 %,  $P < 0,001$ ; 8,5%, IC95% 6,0–11,0%,  $P < 0,001$ ; 15,6%, IC95% 14,7–16,4%,  $P < 0,001$ ). Antecedente de transfusão de sangue não foi significativamente associado ao rastreamento da doença de von Willebrand.

A análise de regressão logística mostrou que meninas e adolescentes que preenchiam os critérios para sangramento menstrual intenso tinham uma probabilidade significativamente maior de serem submetidos ao rastreamento da doença de von Willebrand (16,2% vs 7,8%, OR 1,58, 95% CI 1,31-1,91) quando comparados com mulheres que não atendem aos critérios do grupo para sangramento menstrual intenso. Os pacientes que foram submetidos a testes para anemia por deficiência de ferro apresentaram a maior probabilidade de serem rastreados para doença de von Willebrand (18,3% vs 2,8%, OR 7,08, IC 95% 6,32-7,93)

A análise de regressão logística mostrou que os pacientes com seguro privado foram significativamente mais propensos a serem rastreados para doença de von Willebrand do que os pacientes Medicaid (8,8% vs 6,5%, OR 1,66, 95% CI 1,47-1,87). Entre os segurados privados, os adolescentes que vivem em uma área metropolitana foram mais propensos a serem selecionados do que aqueles que vivem fora de uma área metropolitana (9,5% vs 5,5%, OR 1,64, 95% CI 1,38-1,95).

Quando avaliado o tipo de profissional de cuidados de saúde, foi observado que os pacientes avaliados pelos médicos de família menstrual pesado tinham menor probabilidade de serem submetidos a triagem de von Willebrand quando comparados com pacientes obstetras-prestadores ginecológicos (3,2% vs 6,0% OR 0,43, IC 95% 0,34 a 0,54). Pacientes que assistiram os prestadores de cuidados agudos (10,4% vs 6,0%, OR 1,22, IC 95% 1,03-1,44) e pediatras (12,0% vs 6,0%, OR 1,21, IC 95% 1,02-1,42) no momento do diagnóstico inicial foram modestamente mais provavelmente se submeterá à triagem quando comparada com pacientes que passaram por provedores gineco-obstétricos (Tabela 4). Havia 6.310 pacientes nos quais o tipo de prestador de cuidados de saúde ao diagnóstico inicial de sangramento menstrual intenso era "outro" ou "ausente". Outros tipos de prestadores de cuidados de saúde incluíam outros cirurgiões de subespecialidade, como otorrinolaringologistas. Um tipo de prestador de cuidados de saúde ausente indica que o código de diagnóstico foi associado a um encontro de laboratório que não pôde ser ligado a um prestador de cuidados de saúde específico.

Calculamos o tempo de viagem aproximado para o centro de tratamento de hemofilia mais próximo em todos os pacientes que residiam em uma área metropolitana de estatística (n = 13.475). Destes, mais de um terço (36%) tiveram que viajar mais de 1

hora para chegar ao centro de tratamento de hemofilia mais próximo. Os pacientes que moravam em uma área metropolitana menos de 1 hora do centro de tratamento de hemofilia mais próximo tinham maior probabilidade de serem submetidos a triagem de doença de von Willebrand do que os que moravam longe de um centro de tratamento de hemofilia (10,7% vs 7,6%, OR 1,37, 95% IC 1,19-1,56)

## DISCUSSÃO

Existem limitações importantes do nosso desenho do estudo a considerar. Não foi possível definir a etnia, a história familiar de distúrbios hemorrágicos, histórico médico e medicamentos, porque esses dados não estavam disponíveis nas Bases de dados de Truven

Os pontos fortes do nosso banco de dados incluem uma grande e diversificada população representativa da população dos EUA.

As múltiplas outras causas de sangramento menstrual intenso podem ser uma barreira para o diagnóstico da doença de von Willebrand. O sangramento uterino anovulatório e disfuncional é comumente observado em adolescentes, e esses diagnósticos podem desencorajar o profissional de saúde de testar um distúrbio de sangramento se ele fizer a suposição de que esses diagnósticos são a causa de sangramento menstrual intenso. Uma história pessoal ou familiar de sangramento menstrual intenso; hemorragia pós-parto; deficiência de ferro que requer terapia ou transfusão; sangramento cirúrgico incomum, inesperado ou excessivo; epistaxe inexplicada ou frequente; sangramento oral; ou hematomas fáceis devem levar os prestadores de cuidados de saúde a rastrear a doença de von Willebrand.

Em uma recente opinião do comitê da Sociedade Norte-Americana de Ginecologia e Adolescência, as recomendações para o tratamento agudo de sangramento menstrual intenso em adolescentes orientam abordar inicialmente a anemia sintomática ou sangramento grave com hemoderivados, se necessário. Então, altas doses de estrogênio somente, somente progesterona (se o estrogênio for contra-indicado), ou pílulas contraceptivas combinadas podem ser usadas para estabilizar o endométrio, resultando na cessação do sangramento. A deficiência de ferro deve ser corrigida com suplementação oral ou intravenosa.

É essencial entender como interpretar os resultados da doença de von Willebrand que garantam a referência hematológica e também reconhecer as limitações e fatores de teste que podem afetar a precisão do teste.

A preocupação com a possível doença de von Willebrand surge quando há valores baixos do antígeno do fator de von Willebrand, baixa atividade do cofator de ristocetina, ou quando a análise da função plaquetária é prolongada, porque este teste foi desenvolvido como teste de von Willebrand para a doença.

Já a triagem da doença de von Willebrand é altamente específica (maior que 98%) para a doença de von Willebrand, mas a sensibilidade é muito menor como resultado de várias condições que podem afetar o teste. Muitos centros enviam esses testes para laboratórios comerciais, o que pode causar níveis falsamente baixos como resultado de atrasos no processamento e temperatura elevada da amostra.

O teste da doença von Willebrand deve ser adiado até que o paciente esteja sem tratamento com altas doses de estrogênio. O tratamento padrão ou com baixas doses de estrogênio teria uma probabilidade muito menor de interferir no teste da doença de von Willebrand,.

O fator de von Willebrand é um reagente de fase aguda e também pode ser elevado no contexto de outras doenças ou estresse. Assim, um encaminhamento hematológico pode ser justificado se uma história clínica de sangramento estiver presente, mesmo que os resultados do teste sejam negativos.

Em conclusão, o estudo demonstra que, apesar de mais de 15 anos de recomendações do ACOG, aproximadamente 90% das meninas e adolescentes com sangramento menstrual pesado não estão sendo rastreadas para a doença de von Willebrand. Foi demonstrado que uma variedade de profissionais de saúde são os primeiros socorristas para meninas e adolescentes com sangramento menstrual intenso, o que enfatiza a necessidade de maior conscientização sobre a doença de von Willebrand entre todos os profissionais de saúde que cuidam de mulheres adolescentes e reconhecimento de que menstruação intensa é o sintoma mais comum e frequentemente o primeiro sinal de sangramento em mulheres jovens com doença de von Willebrand.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Jacobson AE1, Vesely SK, Koch T, Campbell J, O'Brien SH. PATTERNS OF VON WILLEBRAND DISEASE SCREENING IN GIRLS AND ADOLESCENTS WITH HEAVY MENSTRUAL BLEEDING. *Obstet Gynecol.* 2018 Jun;131(6):1121-1129. doi: 10.1097/AOG.0000000000002620.

Disponível em:

<[https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/06000/Patterns\\_of\\_von\\_Willebr and Disease\\_Screening\\_in.24.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2018/06000/Patterns_of_von_Willebr_and_Disease_Screening_in.24.aspx)>