UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MESTRADO PROFISSIONAL EM
HEMOTERAPIA E BIOTECNOLOGIA

Andréa Vilela de Oliveira Santos

Uso do DDAVP e do Concentrado de FVIII/FvW em pacientes com Doença de von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013.

Ribeirão Preto
2017

Andréa Vilela de Oliveira Santos

Uso do DDAVP e do Concentrado de FVIII/FvW em pacientes com Doença de von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional.

Orientadora: Luciana Correa Oliveira de Oliveira

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Ribeirão Preto

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica
Serviço de documentação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Santos, Andréa Vilela de Oliveira

Uso do DDAVP e do Concentrado de FVIII/FvW em pacientes com Doença de von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013. Ribeirão Preto, 2017.

77 p.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional. Orientadora: Luciana Correa Oliveira de Oliveira

1. Doença de von Willebrand. 2. DDAVP. 3. Concentrado de fator VIII/ von Willebrand.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Santos, Andréa Vilela de Oliveira

Título: Uso do DDAVP e do Concentrado de FVIII/FvW em pacientes com Doença de von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Hemoterapia e Medicina Transfusional

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Às minhas filhas com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Dra Maria Sueli da Silva Namen Lopes, que foi a grande incentivadora desse projeto desde a primeira ideia do mesmo, além da valorosa colaboração na classificação dos pacientes quanto ao tipo da Doença de von Willebrand.

À Alessandra Cristina de Souza Soares, minha querida estagiária, pela dedicação incansável no levantamento dos dados nos prontuários e valoroso apoio na análise dos mesmos.

Ao Daniel Gonçalves Chaves e equipe do Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas por todo o apoio em todos os momentos durante o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

SANTOS, A.V.O. Uso do DDAVP e do Concentrado de FVIII/FvW em pacientes com Doença de von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013, 77 f. Dissertação. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

A doença de von Willebrand (DvW) é uma coagulopatia hereditária, causada por defeitos qualitativos ou quantitativos do fator de von Willebrand. O tratamento e a prevenção das intercorrências da DvW são bastante dispendiosos e, em geral, se baseiam na administração de concentrado de Fator VIII/FvW (CFVIII/FvW) e/ou da Desmopressina (DDAVP). Em muitas situações, o DDAVP é um tratamento eficaz que não expõe os pacientes aos riscos de contaminação viral e apresenta custo inferior quando comparado ao CFVIII/FvW. No entanto, a dificuldade de diagnóstico e classificação da DvW, bem como o baixo número de pacientes que se submetem ao teste para avaliação da resposta ao DDAVP, restringem a indicação do DDAVP como alternativa terapêutica para esses pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente a indicação, o uso e o custo dos medicamentos no tratamento de pacientes com DvW com DDAVP e CFVIII/FvW no Hemocentro de Belo Horizonte no período entre 2011 a 2013. Este estudo incluiu 124 (24,22%) pacientes com DvW atendidos no hemocentro. Em 18 pacientes (14,52%) o diagnóstico de DvW não pode ser confirmado. Doze pacientes (9,68%) não puderam ser classificados e 73 foram classificados como tipo 1, 19 como tipo 2 e 2 pacientes como tipo 3. Oitenta e um pacientes fizeram o teste de DDAVP, sendo que 87,65% foram considerados responsivos. Nos pacientes tipo 1, a taxa de resposta ao DDAVP foi de 92%. Quase 32% dos pacientes tipo 1 não realizaram o teste. No período avaliado, foram utilizadas 3.794mcg de DDAVP (R\$13.165,18) e 1.582.250 UI de CFVIII/FvW (R\$1.075.930,00). Vinte por cento dos pacientes responsivos ao DDAVP utilizaram CFVIII/FvW em indicações onde o DDAVP poderia ter sido considerado (69.200UI de CFVIII/FvW *versus* 131 ampolas de DDAVP). Nos pacientes potencialmente responsivos ao DDAVP 108.700UI de CFVIII/FvW (R\$73.916,00) poderiam ter sido substituídas por 247 ampolas de DDAVP (R\$3.428,36). A escolha do DDAVP nessas situações poderia representar uma economia de 95,7% do valor gasto no tratamento do grupo de 27 pacientes responsivos e potencialmente responsivos ao DDAVP e 10,6% do

valor total gasto para todo o tratamento dos pacientes no período do estudo. Estudos mais complexos de farmacoeconomia serão necessários para avaliar a magnitude da economia gerada com esse uso. O presente estudo mostrou que o DDAVP é uma alternativa terapêutica de menor custo, cuja indicação e utilização podem ser ampliadas no tratamento dos pacientes com DvW. Dessa maneira, a implementação de estratégias visando melhorar o diagnóstico, a classificação da doença, o acesso à testagem quanto à resposta ao DDAVP, bem como a conscientização dos profissionais de saúde e pacientes, quanto ao custo e segurança do DDAVP podem contribuir para o uso racional dos recursos destinados a essa parcela da população.

Palavras-chave: Doença de von Willebrand. Desmopressina. DDAVP. Concentrado de Fator VIII/ von Willebrand.

ABSTRACT

SANTOS, A.V.O. Use of DDAVP and vWF:FVIII Concentrates in patients with von Willebrand Disease in the Blood Center of Belo Horizonte between 2011 and 2013, 77 f. Thesis. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Von Willebrand disease (VWD) is a hereditary coagulopathy caused by qualitative or quantitative defects on von Willebrand factor. The treatment and the prevention of VWD complications is quite expensive and is generally based on the administration of vWF:FVIII Concentrates and/or Desmopressin (DDAVP). In many situations, DDAVP is an effective treatment that does not expose patients to viral contamination risks and presents a lower cost when compared to vWF:FVIII concentrates. However, the difficulty of diagnosis and classification of VWD, as well as the low number of patients tested to their responsiveness to DDAVP, restrict the use of DDAVP as an alternative treatment for these patients. The aim of this study was to evaluate retrospectively the clinical indications, the use and the cost of treatment of VWD patients with DDAVP and vWF:FVIII concentrates in the Blood Center of Belo Horizonte between 2011 and 2013. This study enrolled 124 (24.22%) VWD patients attended at the Blood Center. For 18 (14.52%) patients, the diagnosis of VWD could not be confirmed. Twelve patients (9.68%) could not be classified and 73 patients were classified as type 1, 19 as type 2 and 2 as type 3. Eighty-one patients were tested for DDAVP response and 87.65% (n=71) were considered responsive for the treatment. For type 1 VWD patients, the response rate to DDAVP was 92%. Almost 32% of type 1 VWD patients were not tested. In the period evaluated, 3,794mcg of DDAVP (R\$ 13,165.18) and 1,582,250 IU of vWF:FVIII concentrates (R\$ 1,075,930.00) were used. Between the cases with clinical indication of DDAVP use, 20% patients used vWF:FVIII concentrates (69.200UI of vWF:FVIII *versus* 131 ampoules of DDAVP). In patients with good response to DDAVP, 108,700 IU of vWF:FVIII concentrates used (R\$ 73,916.00) could be replaced by 247 ampoules of DDAVP (R\$ 3,428.36). The choice of DDAVP in these situations could represent an economy of 95.7% of the value spent on the treatment of the 27 responsive and potentially responsive patients to DDAVP and 10.6% of the total value

spent for the entire treatment of patients in the study period. More detailed studies of pharmacoeconomics are necessary to assess the magnitude of the economy generated by the use of DDAVP. This study demonstrated that DDAVP is a lower cost therapeutic alternative whose indication and use can be enhanced in the treatment of VWD patients. In this context, adoption of strategies to improve the differential diagnosis, expand the DDAVP responsiveness test, and aware health professionals and patients about the costs and safety use of DDAVP, could contribute to the rational use of resources designated to treatment of VWD.

Keywords: von Willebrand Disease. Desmopressin. DDAVP. vWF:FVIII concentrates.

LISTA DE QUADROS

QUADRO	NOME	PÁGINA
Quadro 1	Classificação da doença de von Willebrand	16
Quadro 2	Características moleculares da doença de von Willebrand	17
Quadro 3	Procedimentos laboratoriais para diagnóstico da DvW	20
Quadro 4	Características gerais dos pacientes com DvW	34
Quadro 5	Realização e resposta ao teste de DDAVP pelos pacientes por tipo de DvW	35
Quadro 6	Indicações de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nas manifestações clínicas dos pacientes com DvW	37
Quadro 7	Indicações de DDAVP e/ou CFVIII/FVIII nos procedimentos cirúrgicos em pacientes com DvW	38
Quadro 8	Utilizações de DDAVP e/ou CFVIII/FVIII nos pacientes responsivos ao DDAVP	39
Quadro 9	Pacientes tratados com CFVIII/FvW e que poderiam ter utilizado DDAVP	44
Quadro 10	Quantidade total utilizada de cada produto e valor total gasto em R\$	46
Apêndice A	Uso de DDAVP e/ou concentrado de FVIII/FvW nos pacientes com DvW	53
Apêndice B	Uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nas manifestações clínicas	54
Apêndice C	Uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos procedimentos cirúrgicos	55
Apêndice D	Procedimentos e tratamentos realizados nos pacientes com DvW responsivos ao teste do DDAVP	56
Apêndice E	Tratamento das epistaxes nos pacientes responsivos ao DDAVP	59
Apêndice F	Procedimentos e tratamentos realizados nos pacientes com DvW tipo 1 não testados DDAVP	60
Apêndice G	Pacientes tratados com CFVIII/FvW que poderiam ter utilizado DDAVP	62
Apêndice H	Dados completos dos pacientes estudados	67

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

- ADAMTS-13 – do inglês "a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13"
- CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
- CFVIII/FvW – Concentrado de Fator FVIII contendo Fator de von Willebrand
- DDAVP – 1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou Desmopressina
- DvW – Doença de von Willebrand
- FVIII – Fator VIII
- FVIII:C – Fator VIII Coagulante
- FvW – Fator de von Willebrand
- FvW:Ag – Antígeno de Fator de von Willebrand
- FvW:RCo – Cofator de Ristocetina
- HBH – Hemocentro de Belo Horizonte
- ISTH – Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
- mcg – micrograma
- RIPA – Agregação Plaquetária Induzida por Ristocetina
- TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UI – Unidade Internacional

SUMÁRIO

1. Introdução.....	14
A. Doença de von Willebrand.....	14
B. Fator de von Willebrand.....	15
C. Classificação da DvW.....	16
D. Diagnóstico Clínico da DvW.....	18
E. Testes laboratoriais para diagnóstico dos tipos da DvW.....	19
F. Tratamento da DvW.....	21
2. Justificativa.....	26
3. Objetivos.....	27
4. Material e Métodos.....	28
5. Resultados.....	34
6. Discussão.....	47
7. Conclusão.....	50
Referências Bibliográficas.....	51
Apêndice A.....	53
Apêndice B.....	54
Apêndice C.....	55
Apêndice D.....	56
Apêndice E.....	59
Apêndice F.....	60
Apêndice G.....	62
Apêndice H.....	67
Anexo A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	78

1. INTRODUÇÃO:

A. Doença de von Willebrand

A doença de von Willebrand (DvW), descrita em 1925 pelo médico finlandês Erik Adolf von Willebrand, é uma doença hemorrágica hereditária causada pela diminuição ou disfunção da proteína chamada de fator de von Willebrand (FvW). Há três tipos primários da doença (tipos 1, 2 e 3). Existem também casos raros de doença de von Willebrand adquirida (1).

Ela pode ser causada por defeitos qualitativos ou quantitativos (alteração da concentração, estrutura ou da função) do FvW, apresentando alto grau de heterogeneidade clínica e alélica, e é considerada o distúrbio de coagulação hereditário mais comum em humanos com prevalência estimada de 3-4 casos sintomáticos por 100.000 habitantes, podendo chegar a 2% da população geral (2). A baixa exatidão na estimativa da prevalência deve-se em parte à dificuldade no diagnóstico, causada pela apresentação clínica variável e pelas limitações nos testes laboratoriais, principalmente para a DvW tipo 1, caracterizada por deficiência quantitativa, muitas vezes, discreta. A complexidade e a plasticidade funcional do FvW, aliadas à penetrância incompleta e variável e à heterogeneidade clínica são fatores que levam às dificuldades no correto diagnóstico da DvW e seus subtipos. Além disso, defeitos no gene do FvW podem nem sempre ser a única causa da doença, podendo haver genes modificadores, como por exemplo, o grupo sanguíneo ABO que afeta significativamente os níveis plasmáticos do FvW e variações polimórficas da enzima ADAMTS-13 que cliva proteoliticamente o FvW reduzindo-o a moléculas de baixo peso molecular (3). Além disso, os fenótipos dos pacientes variam ao longo do tempo, as mutações do FvW podem ter efeitos complexos, certos testes laboratoriais são imprecisos e a fronteira entre o fenótipo normal e anormal não é facilmente definida.

Em levantamento divulgado pelo Ministério da Saúde em 2014, existiam cadastrados 6.544 pacientes com diagnóstico de DvW no Brasil. Destes, apenas 1274 (19,47%) estavam classificados quanto ao subtipo da doença, sendo 896 (70,33%), 117 (9,18%), 61 (4,79%), 24 (1,88%), 3 (0,24%) e 169 (13,27%) dos

subtipos 1, 2A, 2B, 2N, 2M e 3, respectivamente (4).

O tratamento da DvW tem como objetivo proporcionar controle eficaz das manifestações hemorrágicas, mantendo a maior qualidade de vida possível. Os doentes devem receber aconselhamento adequado, proporcional à gravidade real da doença (5). O tratamento é baseado na reposição do fator deficiente de forma a elevar sua concentração plasmática quando da ocorrência de sangramentos ou antes da realização de procedimentos invasivos (3).

É importante que o clínico conheça os mecanismos implicados na fisiopatologia da doença, de modo a conduzir corretamente o diagnóstico e escolha do tipo de tratamento que melhor se adapta a cada subtipo da doença. Além disso, as propostas terapêuticas devem adequar-se ao estilo de vida do doente. Este deverá modificar as suas atividades de modo a evitar situações de risco de hemorragia (6).

B. Fator de von Willebrand

O FvW é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos, que circula no plasma sanguíneo em uma concentração aproximada de 10 mg/ml. É armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos e das plaquetas, e nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais de onde é secretado no plasma (6).

Uma de suas funções principais é mediar a adesão das plaquetas ao subendotélio lesado através de sua ligação ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial, funcionando como uma ponte entre receptores da plaqueta (glicoproteína Ib e glicoproteína IIb/IIIa) e o subendotélio lesado. Para que ocorra a adesão às plaquetas é necessário a presença de grandes multímeros do FvW.

Outra função é manter os níveis plasmáticos do Fator VIII (FVIII) (uma proteína pró-coagulante). O FvW liga-se e transporta o FVIII, retardando sua degradação proteolítica no plasma (3,6).

A concentração plasmática do FvW é influenciada por fatores genéticos e ambientais sendo provável que a combinação deles possa não somente

determinar a presença da DvW e sua gravidade, mas também tornar o diagnóstico da DvW mais difícil em algumas situações (3).

C. Classificação da DvW

A DvW é classificada em três categorias: tipos 1, 2 e 3 (7). Os tipos 1 (clássico) e 3 (grave) refletem, respectivamente, uma deficiência parcial ou completa do FvW, enquanto o tipo 2 (variável) reflete o defeito qualitativo do FvW. O tipo 2 é dividido em quatro categorias secundárias (subtipos). O subtipo 2A inclui variantes com adesão plaquetária diminuída, causada pela deficiência seletiva de multímeros de alto peso molecular do FvW; subtipo 2B inclui variantes com afinidade aumentada pela glicoproteína Ib das plaquetas; o subtipo 2M inclui variantes com adesão plaquetária muito reduzida mesmo com tamanho relativamente normal dos multímeros do FvW; e o subtipo 2N inclui variantes com afinidade muito reduzida ao FVIII. Estas seis categorias da DvW se correlacionam com importantes características clínicas e requerimentos terapêuticos específicos. A DvW tipo 1 é a mais prevalente chegando a 70% de todos os casos (7).

O quadro 1 resume as categorias da DvW (7).

Quadro 1 - Classificação da Doença de von Willebrand

Categorias	
Tipo 1	Deficiência <u>quantitativa</u> parcial do FvW
Tipo 3	Deficiência <u>quantitativa</u> completa do FvW
Tipo 2	Deficiência <u>qualitativa</u> do FvW
a) Tipo 2 A	Variantes qualitativas com diminuída função dependente de plaqueta associada com a ausência dos multímeros de alto peso molecular do FvW
b) Tipo 2B	Variantes qualitativas com aumento da afinidade para GPIb α plaquetária

c) Tipo 2M	Variantes qualitativas com diminuída função dependente de plaqueta associada; não é causada pela ausência dos multímeros de alto peso molecular do FvW
d) Tipo 2N	Variantes qualitativas com severa redução da afinidade pelo FVIII

O Quadro 2, abaixo, resume as principais características moleculares da DvW e seus tipos (1).

Quadro 2 - Características moleculares da doença de von Willebrand

Tipo da DvW	Frequência	Padrão de Herança	Base molecular
Tipo 1	1-30:1000; mais comum	50-70% dos casos Autossômica dominante, penetrância incompleta	Muitas mutações missense registradas. Em muitos casos a base molecular é desconhecida
Tipo 3	1-5:10 ⁶	Autossômica recessiva	Deleções no gene; mutações nonsense e missense e mudança de matriz de leitura ao longo do gene; defeitos cis na expressão do RNAm
Tipo 2A	Aproximadamente 10-15% dos casos clínicos da DvW	Geralmente autossômica dominante	Mutações missense agrupadas dentro do domínio A2 Mutações do grupo 1: defeito no transporte intracelular; Mutações do grupo 2: Proteólise aumentada no plasma após secreção
Tipo 2B	Variação desconhecida (menos de 5% dos casos clínicos da	Autossômica dominante	Mutações missense agrupadas dentro do domínio A1 resultam em aumento ou ligação espontânea ao GP Ib plaquetário.

	DvW); 10% podem ser pseudo-DvW		
Tipo 2M	Incidência provavelmente sub estimada	Autossômica dominante	Mutações missense e pequenas deleções na matriz de leitura na repetição A1 do FvW.
Tipo 2N	Rara; heterozigotos podem ser prevalentes em algumas populações	Autossômica recessiva Homozigotos ou heterozigotos compostos; co-herança pode modificar a gravidade do tipo 1.	Mutações missense dentro da região N-terminal da proteína madura do FvW interferem com a ligação ao FVIII.

D. Diagnóstico Clínico da DvW

O diagnóstico da doença baseia-se em três condições: (1) História pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos; (2) história familiar de manifestações hemorrágicas; e (3) exames laboratoriais que demonstram um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FvW (8).

De acordo com a pesquisa realizada pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), citada no Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand os eventos hemorrágicos que sugerem a presença da DvW são:

- epistaxe prolongada sem trauma prévio, que não para após 20 minutos com compressão local ou que gera anemia ou que requer transfusão sanguínea. Ainda devem ser consideradas as epistaxes que precisam de intervenção médica ou recorrentes após cauterização;
- sangramentos cutâneos ou equimoses que surgem após pequeno traumatismo ou sem trauma aparente, ou que necessitam de tratamento médico;

- sangramento prolongado em ferimentos cortantes, com duração igual ou superior a 15 minutos, que necessitam de intervenção médica para cessar ou que recorrem espontaneamente dentro de sete dias;
- sangramento oral, como gengivorragia, ou após extração dentária ou ferimentos cortantes em lábios ou língua, que necessitam de tratamento médico ou recorrente até os sete dias seguintes;
- hemorragia gastrointestinal, que necessita de avaliação médica ou que gera anemia, aguda ou crônica, que não pode ser explicada por lesão local;
- sangramento prolongado ou recorrente após extração dentária ou cirurgia, como amigdalectomia e adenoidectomia, necessitando de avaliação médica;
- menorragia não associada a problemas uterinos; este sintoma é mais significativo quando a menorragia teve início desde a menarca, ou produz anemia, ou necessita de tratamento médico;
- sangramento prolongado de outras superfícies cutâneas ou mucosas, que requeira tratamento médico.

Rodeghiero, Castamane Tosetto (2009) vêm utilizando escores para quantificar a hemorragia, tentando tornar o diagnóstico mais objetivo. Apesar de ter encontrado alta especificidade (99,1%) e uma sensibilidade de 64,2% para o diagnóstico da DvW tipo 1, em um estudo multicêntrico retrospectivo, há ainda necessidade de uma validação destes critérios, de preferência de maneira prospectiva. De acordo com a literatura, as manifestações hemorrágicas apresentam frequências diferentes conforme o tipo de DvW (5).

E. Testes laboratoriais para diagnóstico dos tipos da DvW

A classificação da DvW requer uma combinação de testes de triagem e confirmatórios, quantitativos e qualitativos, incluindo: dosagem do Cofator de Ristocetina (FvW:RCo); antígeno de FvW (FvW:Ag) e dosagem do Fator FVIII Coagulante (FVIII:C) (9). Quando os níveis de todas as dosagens estão diminuídos é sugestiva a classificação como tipo 1. Quando há diminuição desproporcional no FvW:RCo ou FVIII é sugestiva a classificação do tipo 2, e a ausência virtual do FvW:Ag sugere a classificação do tipo 3 (9). A discriminação

entre as variantes do tipo 2, frequentemente, requer testes que são usualmente realizados por laboratórios especializados. O reconhecimento do subtipo 2B geralmente depende do teste de aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA) com plasma fresco rico em plaquetas e do teste de ligação do FvW ao colágeno (FvW:CB); a distinção entre os subtipos 2A e 2M requer eletroforese em gel para análise dos multímeros do FvW e reconhecimento do subtipo 2N requer uma análise da interação FvW:FVIII (9).

O teste de análise de multímeros consiste em uma eletroforese em gel de agarose de baixa densidade (1,5%) para discriminar os multímeros com base no seu peso molecular. Em seguida, é realizada uma transferência das proteínas para membrana de nitrocelulose e as bandas são visualizadas por técnicas de autorradiografia, luminescência ou imunoenzimática após incubação com anticorpos anti FvW marcados adequadamente (10), mas este tipo de teste não é realizado no Hemocentro de Belo Horizonte (HBH).

O quadro 3 resume os testes laboratoriais para o diagnóstico da DvW e os testes destacados com asterisco (*) são contemplados na tabela SIA/SUS (3).

Quadro 3 – Procedimentos laboratoriais para diagnóstico da DvW

<p>➤TESTES DE TRIAGEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo de sangramento (TS)* • Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)* • Contagem plaquetária*
<p>➤TESTES CONFIRMATÓRIOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atividade do fator VIII (FVIII:C)* • Antígeno do fator von Willebrand (FvW:Ag)* • Atividade de co-fator de ristocetina (FvW:RCo)* • Capacidade de ligação do FvW ao colágeno (FvW:CB)
<p>➤TESTES ESPECIAIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA)* • Padrão multimérico do FvW • Capacidade de ligação ao FVIII (FvW:FVIII B) • Aglutinação plaquetária induzida pela botrocetina • FvW intraplaquetário

- Propeptídeo do FvW (FvW:AgII)
- Subunidades do FvW

(*) testes contemplados na tabela SIA/SUS

Segundo a literatura médica, para confirmação diagnóstica e definição do tipo da doença, devem ser empregados os seguintes exames (3):

- Dosagem do fator VIII coagulante (FVIII:C);
- Quantificação do antígeno de Von Willebrand (FvW:Ag);
- Atividade do cofator da ristocetina (FvW:RCo), um antibiótico que promove a interação entre o FvW e o complexo glicoproteico Ib plaquetário. Este teste reflete a atividade funcional do FvW, avaliando em várias diluições do plasma do paciente sua capacidade de induzir a agregação de plaquetas normais, lavadas e formolizadas, na presença de uma concentração final de ristocetina. Nos tipos 1 e 3, a redução da aglutinação no teste mostra-se proporcional aos níveis antigênicos do FvW. No tipo 2B, esta proporcionalidade não ocorre e a atividade funcional é menor do que a presença antigênica do FvW;
- Agregação plaquetária: a maioria dos tipos e subtipos da doença apresenta hipoagregação induzida pela ristocetina. Mas os pacientes com subtipo 2B caracterizam-se por uma resposta aumentada, apresentando agregação mesmo com concentrações mais baixas da ristocetina. Deve-se considerar que pacientes com doença tipo 1 podem apresentar resposta normal;
- Análise do padrão multimérico do FvW: exame que apresenta complexidade técnica e poderá ser avaliado por meio de eletroforese em gel. Na doença tipo 1, há uma redução de todos os multímeros, embora a composição e a intensidade das bandas multiméricas possam estar normais. Na doença tipo 3, nota-se ausência de bandas; no tipo 2A, os multímeros de alto e intermediário peso molecular não estão presentes; e, no tipo 2B, não visualizamos multímeros de alto peso molecular

F. Tratamento da DvW

O tratamento dos pacientes com DvW visa elevar tanto os níveis do FvW e de sua atividade quanto os níveis da atividade do FVIII para valores apropriados a cada desafio clínico. Esse objetivo pode ser alcançado com o uso de Desmopressina (ou 1-deamino-8-D-arginina vasopressina - DDAVP) ou pela infusão de concentrados comerciais que contenham Fator VIII e Fator de von Willebrand (CFVIII/FvW) (3,11).

DDAVP

O DDAVP é um análogo sintético da vasopressina. Ele é utilizado para o controle da hemorragia e profilaxia em pequenos procedimentos cirúrgicos nos pacientes portadores de hemofilia A leve ou DvW, que apresentam elevação dos níveis e da atividade dos fatores VIII e vW após o seu uso. O aumento da concentração sérica e da atividade do FvW, provavelmente ocorre em função da liberação desses fatores que se encontram estocados nas células endoteliais. A magnitude desse aumento está relacionada ao subtipo da doença. Grande parte dos pacientes do tipo 1, assim como alguns pacientes dos tipos 2M e 2N, apresentam boa resposta hemostática frente ao uso do DDAVP. Nos pacientes do tipo 3, o uso do DDAVP não resulta em aumento de fatores de coagulação em razão da ausência de FvW estocado. O padrão de resposta à droga é variável e, por isso, a decisão pelo emprego do DDAVP no paciente com DvW dependerá do tipo de resposta individual ao medicamento. Dessa maneira, recomenda-se que uma “dose-teste” desse fármaco seja administrada aos pacientes, visando estabelecer o padrão de resposta e prever a eficácia clínica do agente em cada paciente (3,12). Detalhes acerca deste teste podem ser encontrados na seção de Materiais e Métodos/ Definições Critérios/ Teste do DDAVP.

A eficácia clínica da desmopressina para prevenir ou controlar o sangramento depende, em grande parte, da atividade plasmática do FvW:RCo ou FVIII obtida após a administração do fármaco, que por sua vez, depende principalmente dos níveis basais de FVIII e FvW:RCo e, em menor escala, da extensão do defeito qualitativo subjacente do FvW. Dentre as indicações de uso do DDAVP, encontram-se os procedimentos dentários, ginecológicos, pequenas cirurgias, adenoidectomias, tonsilectomias e cirurgias otológicas (13). Essas indicações derivam de estudos retrospectivos e pequenas séries de casos, tendo

em vista que não existem muitos trabalhos publicados avaliando o uso de desmopressina em pessoas com DvW (12).

Estudos mostram que a resposta à desmopressina diminui na medida em que as doses são repetidas (taquifilaxia), provavelmente devido à depleção do FvW estocado (14). No entanto, Mannucci e colaboradores mostraram que administração de desmopressina por quatro dias consecutivos em 15 pacientes com DvW do tipo 1 foi efetiva e resultou num aumento da atividade do FVIII de pelo menos duas vezes em 100% dos pacientes após a primeira administração e em 80%, 87% e 74% após a segunda, terceira e quarta administração, respectivamente (15).

No que tange à segurança do uso da desmopressina, esse agente, por não ser um derivado plasmático, como CFVIII/FvW, não expõe o paciente aos riscos de contaminação viral. Além disso, um estudo recente, que avaliou 108 pacientes (76% portadores de DvW do tipo 1) que utilizaram DDAVP, observou que os eventos adversos encontrados foram decorrentes dos já conhecidos efeitos antidiurético (hiponatremia) e vasomotor (hipotensão e taquicardia) da desmopressina. Essas alterações foram transitórias e clinicamente não relevantes, concluindo, que o uso da desmopressina é uma opção de tratamento segura para pacientes com vários distúrbios hemorrágicos (16). Cuidado especial deve ser tomado caso sejam utilizadas mais de 3 doses em 72 horas. Nessas situações, sugere-se o controle laboratorial dos eletrólitos. Crianças e pacientes cirúrgicos necessitam de atenção especial no balanço hídrico para prevenção de hiponatremia e convulsões (12).

Concentrado de Fator VIII/FvW (CFVIII/FvW)

O CFVIII/FvW é preparado a partir de plasma de doadores e contém grandes concentrações de FVIII e FvW. O emprego de concentrados comerciais contendo grandes concentrações de FVIII e de FvW permite a obtenção de níveis plasmáticos elevados desses fatores após sua administração. Além disso, observa-se um incremento mantido do FVIII, maior do que o calculado pelas doses infundidas, em decorrência do efeito estabilizador do FvW exógeno sobre o FVIII endógeno. O seu uso está indicado nos pacientes com DvW que não respondem à desmopressina ou que apresentem contraindicação ao uso da mesma e, ainda, nas situações clínicas nas quais as concentrações finais

desejadas de fator sejam inadequadas ou inatingíveis com o uso da desmopressina (3,17,18).

A escolha do melhor tratamento para o paciente com DvW requer a consideração de diversos fatores que incluem o tipo da doença, a situação clínica em questão (níveis de atividade de fator desejados e tempo de uso), a resposta clínica ao DDAVP, a disponibilidade dos agentes para o tratamento, a eficácia e a segurança dos agentes, bem como considerações acerca do custo do tratamento escolhido.

Para o planejamento terapêutico nos procedimentos cirúrgicos, é importante considerar a gravidade do desafio hemostático e o tempo necessário para a cicatrização. As cirurgias grandes necessitam da manutenção da hemostasia adequada por 7-14 dias, enquanto procedimentos cirúrgicos menores podem ser tratados adequadamente por um período de 1-5 dias. Se for tratamento por tempo superior a 3 dias, o CFVIII/FvW é usualmente administrado para complementar a terapia com desmopressina (12).

Com relação ao custo do tratamento, ele pode ser bastante dispendioso. Levantamentos americanos sugerem que $\geq 90\%$ do valor gasto para o tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias (hemofilia A e B e algumas formas de DvW) se refere ao custo dos concentrados de fatores de coagulação (19, 20). Um estudo americano de 2008 estimou que o custo médio anual do tratamento por paciente portador de Hemofilia A ou B é em torno de U\$157.000 (21). Dados específicos acerca do custo dos concentrados de fatores de coagulação no tratamento dos pacientes com DvW são escassos na literatura.

Em 2014, durante a "Oficina de Tratadores de Hemofilia", foram apresentados dados brasileiros acerca da aquisição de hemoderivados. Para o tratamento dos pacientes com DvW no ano de 2014 foram adquiridas pelo programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde 37.500.000UI de CFVIII/FvW. Considerando que em 2014 havia cadastrado 6.544 pacientes com DvW (4), o consumo per capita anual foi de 5.730UI de CFVIII/FvW.

Com base nas faturas dos medicamentos encaminhados pelo Ministério da Saúde à Fundação Hemominas e recebidos na Farmácia do Ambulatório do HBH, em 13/09/2016 foi feito o levantamento dos valores dos medicamentos

para efeito de cálculos deste trabalho, sendo: cada ampola de 4 mcg de DDAVP custava R\$13,88, saindo cada mcg a R\$ 3,47; cada frasco de 500UI de CFvW/FVIII custava R\$338,19 e cada UI R\$ 0,68 (valores já arredondados).

Acreditamos que a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico e a classificação adequados da DvW, assim como a indisponibilidade de meios para a avaliação da resposta individual à desmopressina limitam o uso do DDAVP. A ampliação do uso do DDAVP, por ser uma alternativa potencialmente de menor custo, poderia reduzir o custo do tratamento realizado nos pacientes com DvW.

Embora tenha sido buscado na literatura médica, não foram encontrados estudos relevantes sobre a possível subutilização do DDAVP e a comparação de custos entre os dois tipos de tratamento/profilaxia para pacientes portadores de DvW. Tal fato motivou a execução do presente estudo.

2. JUSTIFICATIVA:

A doença de von Willebrand (DvW) é uma coagulopatia hereditária, cujo tratamento e/ou prevenção das intercorrências hemorrágicas pode ser feito com o uso de CFVIII/FvW e/ou DDAVP. Para muitos pacientes, o DDAVP é uma alternativa terapêutica, que não os expõe aos riscos de contaminação viral e com custo menor em comparação ao uso de CFVIII/FvW e precisa ser considerada. Acredita-se que as dificuldades para a definição diagnóstica, para a classificação correta da doença e para a realização do teste do DDAVP contribuam para a subutilização do DDAVP no tratamento dos pacientes com DvW. Optou-se, neste estudo, por avaliar o uso do DDAVP e do CFVIII/FvW nos pacientes cadastrados no Hemocentro de Belo Horizonte entre janeiro de 2011 a dezembro de 2013, estabelecendo correlação entre as indicações, a classificação diagnóstica e o uso de cada agente.

3. OBJETIVOS:

A. Objetivo Geral

Avaliar a utilização de DDAVP e/ou CFVIII/FvW pelos pacientes com DvW do Hemocentro de Belo Horizonte no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013.

B. Objetivos Específicos

- Identificar as indicações clínicas dos pacientes portadores de DvW que receberam DDAVP;
- Identificar as indicações clínicas dos pacientes portadores de DvW que receberam Concentrado de FVIII/FvW;
- Estabelecer correlação entre o tipo da DvW, o motivo do tratamento e o produto recebido;
- Avaliar e comparar o custo dos tratamentos instituídos com DDAVP e/ou Concentrado de FVIII/FvW.

4. MATERIAL E MÉTODOS:

O projeto deste trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas e aprovado sob o número 1.022.462, em 14/04/2015 (Anexo A).

Este foi um estudo retrospectivo, observacional baseado na revisão de prontuários dos 512 pacientes cadastrados como portadores de DvW no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas, buscando registros de infusão de DDAVP ou CFVIII/FvW entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013. Participaram do estudo populações vulneráveis, como crianças, por exemplo, já que a patologia base deste projeto é uma doença hereditária, e as crianças desde o nascimento já estão sujeitas ao uso de terapêutica específica para controle de sangramentos (uso de DDAVP ou CFVIII/FvW).

A. População de estudo:

Todos os pacientes com DvW cadastrados no Hemocentro de Belo Horizonte, com infusões de DDAVP e/ou CFVIII/FvW entre 2011 e 2013.

B. Critérios de inclusão:

Pacientes com diagnóstico de DvW, cadastrados no Hemocentro de Belo Horizonte e que utilizaram DDAVP ou CFVIII/FvW no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013, sem restrições de idade, comorbidades ou uso de outros medicamentos.

C. Critérios de exclusão:

Pacientes que possuíam dados insuficientes no prontuário médico para caracterização do sangramento e do uso de DDAVP ou CFVIII/FvW.

D. Tamanho da amostra:

Após o levantamento dos 512 prontuários de pacientes cadastrados com DvW, foram encontrados **124 pacientes (24,22% dos pacientes com DvW do HBH)** que haviam sido submetidos a infusões de DDAVP e/ou CFVIII/FvW entre 2011 e 2013, atendendo aos requisitos da pesquisa, e os dados das infusões fizeram parte deste trabalho.

E. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Foi solicitado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), não sendo deferida a solicitação. Assim sendo, o TCLE foi apresentado aos pacientes participantes do estudo e solicitada assinatura de consentimento, seja do próprio paciente ou de seu representante legal.

F. Coleta de dados:

Os dados listados abaixo foram levantados a partir dos prontuários dos pacientes:

1. Nº Prontuário
2. Sexo
3. Data de nascimento
4. Diagnóstico e Tipo (estimado) de DvW
5. Resultado de exames (tipagem sanguínea, dosagem de FvW, dosagem de FVIII e atividade cofatora de Ristocetina)
6. Paciente fez teste para o uso de DDAVP? (Sim ou Não)
7. Paciente responde ao tratamento com DDAVP? (Sim ou Não)
8. Resultado de exames do teste com DDAVP (contagem de plaqueta, dosagem de FvW, dosagem de FVIII e atividade cofatora de Ristocetina, TTPA nos tempos 0 e 1h)
9. Quantas vezes utilizou DDAVP ou CFVIII/FvW?
10. Uso profilático ou terapêutico para intercorrências clínicas?
11. Patologia e/ou tipo de cirurgia realizada
12. Data da cirurgia
13. Paciente fez uso de DDAVP ou CFVIII/FvW no pré-operatório?
14. Se sim, quantas doses e qual a dosagem prescrita?
15. Paciente fez uso de DDAVP ou CFVIII/FvW no pós-operatório?
16. Se sim, quantas doses e qual a dosagem prescrita?
17. Paciente teve intercorrências pós operatórias? (sim ou não)
18. Se sim, quais?
19. Iniciou o tratamento com DDAVP e precisou completar com CFVIII/FvW? (sim ou não)

20. Houve transfusão sanguínea no pós-operatório? (sim ou não)

21. Se sim, quantas bolsas de Concentrado de Hemácias foram utilizadas?

G. Definições e Critérios:

1) Diagnóstico e Classificação da DvW

Foram avaliados individualmente os exames de todos os pacientes para a confirmação diagnóstica e a classificação da doença conforme critérios já descritos no capítulo introdutório (3).

Para a investigação de DvW, o HBH realiza a dosagem de Fator VIII 'FVIII:C', do Fator de von Willebrand "FvW:Ag", a quantificação do Cofator de Ristocetina 'FvW:RCo' e a agregação plaquetária induzida por Ristocetina (RIPA). Os exames de ligação com o colágeno e com o FVIII e a análise multimérica não são realizados. Para definição de distúrbio qualitativo (DvW tipo 2) foi adotado o critério de relação $FvW:RCo/FvW:Ag < 0,6$ (22).

Dessa maneira, após avaliação dos resultados dos exames do paciente (dosagem de Fator VIII 'FVIII:C', do Fator de von Willebrand "FvW:Ag" e do Cofator de Ristocetina 'FvW:RCo'), do histórico familiar e resultados de exames de familiares, dos resultados do teste de agregação plaquetária e a determinação da relação $FvW:RCo/FvW:Ag$, os pacientes foram classificados em:

- Tipo 1: Os pacientes que possuíam atividade do FVIII diminuída, com FvW:Ag normal ou baixo, FvW:RCo baixo e relação $FvW:RCo/FvW:Ag > 0,6$.
- Tipo 2A/M: Os pacientes que possuíam atividade do FVIII normal ou diminuída, com FvW:Ag normal ou baixo, FvW:RCo baixo, relação $FvW:RCo/FvW:Ag < 0,6$ e ausência de hiperagregação plaquetária induzida por ristocetina em baixas doses. Esses 2 subtipos não puderam ser diferenciados por não se dispor de análise multimérica.
- Tipo 2B: Os pacientes que possuíam atividade do FVIII normal ou diminuída, com FvW:Ag normal ou baixo, FvW:RCo baixo, relação $FvW:RCo/FvW:Ag < 0,6$ e presença de hiperagregação plaquetária induzida por ristocetina em baixas doses.
- Tipo 2N: Não foi possível confirmar o diagnóstico deste subtipo devido à ausência de teste de ligação com o FVIII.

- Tipo 3: Os pacientes que possuíam atividade do FVIII diminuída, com FvW:Ag e FvW:RCo muito baixos ou indetectáveis.
- Não classificado: Referem-se aos pacientes que apresentam história clínica e FvW:RCo baixo, porém não é possível, com os exames disponíveis, classificá-los quanto ao subtipo.

O termo "DvW não confirmada" foi utilizado para denominar os pacientes que possuíam o diagnóstico de DvW antes do início do estudo, mas o diagnóstico não pode ser confirmado de acordo com os critérios estabelecidos no estudo.

2) Teste do DDAVP

O teste de DDAVP realizado no HBH consiste na determinação da quantificação do FVIII:C, do FvW:Ag e FvW:RCo nas amostras de sangue colhidas previamente à infusão do DDAVP e uma hora após a infusão. O DDAVP é usado na dose de 0,3mcg/Kg (máximo 30mcg), por via endovenosa. A resposta foi considerada adequada ao DDAVP, nos pacientes que apresentaram aumento dos níveis de FVIII:C e FvW:RCo superior a 2 vezes o valor basal, excedendo 50% de atividade(11).

3) Motivo da indicação de uso de DDAVP ou CFVIII/FvW

As indicações do uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW foram agrupadas em "manifestações clínicas" e "procedimento cirúrgico", mantendo uma determinação já existente na farmácia do Ambulatório do HBH de acordo com indicação e o local para o qual os produtos são liberados (ambulatório do HBH e/ou hospitais de Belo Horizonte e região metropolitana).

3.1) Manifestações Clínicas:

As indicações agrupadas como "Manifestações clínicas" foram: Epistaxe, Fisioterapia, Gengivorragia, Hemartrose, Hematoma, Hematúria, Melena, Metrorragia, Sangramento em amígdala, Sangramento em face, Sangramento Orofaringe, Sangue sêmen, Tratamento Odontológico (Procedimento endodôntico, Procedimento odontológico, Procedimento periodontal), Trauma leve

3.2) Procedimento cirúrgico:

As indicações agrupadas como "procedimento cirúrgico" estão descritas a seguir:

- Cabeça e pescoço / otorrino: Catarata; Cirurgia na face; Procedimento oftalmológico; Punção de tireóide; Septoplastia; Tireoidectomia
- Cardiovascular: Cateterismo; Cirurgia de varizes; Implantação de marcapasso
- Cavidade oral: Implante dentário; Procedimento cirúrgico invasivo odontológico; Raspagem de gengiva; Ressecção de glândula salivar; Remoção de retalho de dente
- Extração dentária
- Gastrointestinal: Apendicite aguda + Herniorrafia; Cirurgia Bariátrica; Colectomia; Colonoscopia; Endoscopia; Hernioplastia abdominal; Reconstrução do trânsito intestinal; Videolaparoscopia
- Genitourinário: Curetagem; Histerectomia; Histeroscopia; Nefrectomia parcial; Parto; Procedimento urológico; Retirada de Cálculo
- Ortopédica: Artroscopia; Cirurgia de menisco; Cirurgia na mão; Cirurgia no pulso
- Pequenos procedimentos: Biópsia cutânea; Biópsia Transretal; Cirurgia Hálux Valgo; Eletroneuromiografia; Exérese de carcinoma no nariz; Exérese de lesão de pele; Procedimento Invasivo; Retirada de lipoma cervical
- Plástica reparadora e estética: Aplicação de Botox; Mamoplastia; Prótese de silicone nos seios

4) Custo dos medicamentos utilizados nos tratamentos:

Para o cálculo do custo dos medicamentos utilizados nos tratamentos instituídos, foram considerados os valores constantes nas notas fiscais de fornecimento provenientes do Ministério da Saúde de 13/09/2016. Segundo essas fontes, o valor atribuído à ampola de DDAVP (4 mcg) foi de R\$13,88 e ao frasco de CFVIII/FvW (500UI) foi de R\$338,19(R\$0,68 por UI). A cotação do dólar considerada para os cálculos foi de 1 dólar = R\$ 3,252 (31/09/2016).

H. Análise dos dados:

Em decorrência da grande variabilidade dos dados encontrados, foi optado por uma análise descritiva dos dados sem a utilização de métodos estatísticos na maioria das vezes.

Para a comparação de amostras independentes foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (para 2 amostras).

5. RESULTADOS:

A. Características gerais dos pacientes estudados

Participaram do estudo 124 pacientes, sendo 69 do sexo feminino (55,65%) e 55 pacientes do sexo masculino (44,35%), as idades variaram de 3 a 86 anos, com mediana de 36 anos.

Doze (12) pacientes (9,68%) ficaram sem classificação para a DvW, já que não foi possível, com os exames disponíveis e dentro dos critérios do estudo, classificá-los quanto ao tipo da doença; 18 (14,52%) foram definidos como DvW não confirmada.

Setenta e três (73) foram classificados como tipo 1, 19 como tipo 2 e 2 pacientes foram classificados como tipo 3. A subclassificação do tipo 2 ficou da seguinte maneira: 6 foram subclassificados como tipo 2A ou 2M, 1 como 2B e nenhum deles foi subclassificado como 2N. Doze (12) pacientes foram definidos apenas como DvW tipo 2 "não classificado", tendo em vista que apresentavam relação FvW:RCo/FvW:Ag $<0,6$, porém não havia exames suficientes para classificação do subtipo (Quadro 4).

Foram analisados também os grupos sanguíneos dos pacientes, onde mais de 50% deles eram do grupo O e, em quase 21%, a classificação do grupo sanguíneo não constava no prontuário (Quadro 4).

Quadro 4 - Características gerais dos pacientes com DvW

Características	Valores	%
Sexo (M/F)	F=69	55,65
	M=55	44,35
Idade , mediana (variação)	MEDIANA :36 anos (variação: 3 a 86 anos)	-----
Diagnóstico		
Tipo 1	73	58,87
Tipo 2(total)	19	15,32
2A ou 2M	6	4,84
2B	1	0,80

2N	0	0
2 Não classificado	12	9,68
Tipo 3	2	1,61
Não classificada*	12	9,68
Não confirmada**	18	14,52
Tipo Sanguíneo ABO		
A	27	21,77
B	7	5,65
AB	1	0,80
O	63	50,81
Não conhecido	26	20,97

* Referem-se aos pacientes que possuem DvW, porém não foi possível, com os exames disponíveis, classificá-los quanto ao subtipo.

** Referem-se aos pacientes que possuíam o diagnóstico de DvW antes do início do estudo, mas o diagnóstico não pôde ser confirmado de acordo com os critérios estabelecidos no estudo.

B. Teste de DDAVP

Oitenta e um (81) pacientes fizeram o teste de DDAVP (65,32%) e desses, apenas 10 foram considerados não responsivos (12,35%). Ou seja, 71 (87,65%) responderam bem ao DDAVP. A maioria dos pacientes que se submeteram ao teste era do tipo 1 e 92% deles apresentaram resposta adequada ao DDAVP. Quarenta e três pacientes não fizeram o teste de DDAVP (34,68%). Desses 43 pacientes, apenas 9 apresentavam justificativa nos prontuários para a não realização do teste. Nos 34 pacientes restantes, não se encontrou qualquer justificativa para a não realização do teste (Quadro 5).

Quadro 5 - Realização e resposta ao teste de DDAVP pelos pacientes por tipo de DvW

	Total de pacientes por tipo de DvW	Realizaram teste de DDAVP n (% do total de pacientes)	Resposta adequada ao DDAVP n (% do total de testados)
Tipo 1	73	50 (68,49)	46 (92)
Tipo 2			

2A ou 2M	6	4 (66,67)	4 (100)
2B	1	0	0
2N	0	0	0
2Não classificado	12	8 (66,67)	5 (62,5)
Tipo 3	2	1 (50)	0
Não classificada*	12	6 (50)	4 (66,7)
Não confirmada**	18	12 (66,67)	12 (100)
Total	124	81 (65,32)	71 (87,65)

* Referem-se aos pacientes que possuem DvW, porém não foi possível, com os exames disponíveis, classificá-los quanto ao subtipo.

** Referem-se aos pacientes que possuíam o diagnóstico de DvW antes do início do estudo, mas o diagnóstico não pôde ser confirmado de acordo com os critérios estabelecidos no estudo.

C. Uso de DDAVP e/ou concentrado de FVIII/FvW

Inicialmente, serão apresentados os resultados gerais acerca do uso de DDAVP e CFVIII/FvW na população estudada. Em seguida, serão apresentados os resultados de dois grupos específicos: os resultados dos pacientes que foram responsivos ao DDAVP e os resultados dos pacientes potencialmente responsivos (pacientes do tipo 1 que não realizaram o teste do DDAVP).

a) Uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos pacientes do estudo

Foram analisadas 465 situações que motivaram os usos de DDAVP e/ou concentrado de FVIII/FvW nos 124 pacientes do estudo, sendo 353 em manifestações clínicas e 112 em procedimentos cirúrgicos.

Nos apêndices A, B e C podem ser encontradas informações detalhadas acerca das características dos pacientes, bem como da utilização dos produtos (DDAVP, CFVIII/FvW ou ambos) em relação às indicações (clínicas ou cirúrgicas) e à classificação da DvW.

Uso de produto em função do tipo de doença

Dos pacientes com DvW que fizeram algum tipo de reposição (DDAVP e/ou CFVIII/FvW) 58,87% eram do tipo 1, seguidos de 15,32% do tipo 2. Os

pacientes sem confirmação da doença tiveram quase a mesma porcentagem, 14,52% (Apêndice A).

Com relação ao uso dos produtos, no tipo 1 e DvW não confirmada, o total de pacientes que usaram DDAVP e CFVIII/FvW foi semelhante (31 e 30 pacientes, 7 e 6 pacientes, respectivamente); nos tipos 2, 3 e DvW não classificada, o total de uso de CFVIII/FvW foi maior (13, 2 e 9 pacientes, respectivamente) que o uso de DDAVP (4, 0 e 1 pacientes, respectivamente) (Apêndice A).

Uso de produto em função do tipo de indicação

Manifestações Clínicas

Quarenta e três pacientes receberam algum tipo de reposição para as indicações classificadas como "manifestações clínicas". Os pacientes do tipo 1 e os pacientes com DvW não confirmada foram tratados tanto com DDAVP quanto com CFVIII/FvW. Nos pacientes classificados como tipo 2 e DvW não classificada notou-se uma maior tendência de uso do CFVIII/FvW, sendo que 8 e 3 pacientes utilizaram CFVIII/FvW respectivamente, enquanto 2 e 1, respectivamente, utilizaram DDAVP. Os pacientes do tipo 3 (n=2) utilizaram apenas CFVIII/FvW (Apêndice A).

As terapias com DDAVP e/ou CFVIII/FvW nas manifestações clínicas foram utilizadas em 353 ocasiões, sendo que as principais indicações desse uso foram: tratamento de epistaxe (31,73%), hemartrose (24,65%) e melena (11,33%) (quadro 6). Das 353 utilizações, 36(10,2%) foram realizadas exclusivamente com o uso de DDAVP, 193 (54,7%) somente com CFVIII/FvW e 124 (35,1%) foram tratadas com ambos medicamentos. Detalhes acerca da indicação, tipo de produto e classificação da doença podem ser encontrados no Apêndice B.

Quadro 6 - Indicações de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nas manifestações clínicas dos pacientes com DvW

SITUAÇÕES CLÍNICAS	DDAVP	FvW	AMBOS	Total	Total (%)
Epistaxe	10	29	73	112	31,73
Hemartrose	8	73	6	87	24,65
Melena	1	11	28	40	11,33
Trauma	5	28	0	33	9,35

Gengivorragia	4	12	8	24	6,80
Metrorragia	2	17	5	24	6,80
Tratamento odontológico	3	4	0	7	1,98
Fisioterapia	2	4	0	6	1,70
Hematúria	0	4	2	6	1,70
Hematoma	0	2	2	4	1,13
Sangramento em amígdala	1	3	0	4	1,13
Sangramento orofaringe	0	4	0	4	1,13
Sangramento em face	0	1	0	1	0,28
Sangue sêmen	0	1	0	1	0,28
TOTAL por medicamento	36 (10,2%)	193 (54,7%)	124 (35,1%)	353	100

Procedimentos cirúrgicos

Entre os 59 pacientes que se submeteram apenas a procedimentos cirúrgicos, os classificados como tipo 1 e DvW não confirmada fizeram maior uso de DDAVP (23 e 5 pacientes, respectivamente) do que de CFVIII/FvW (16 e 3 pacientes, respectivamente). O uso de DDAVP e CFVIII/FvW foi equivalente entre os pacientes classificados como tipo 2 (1 e 2 pacientes, respectivamente). Entre os 5 pacientes que foram enquadrados como DvW não classificada só foi encontrado uso de CFVIII/FvW. Neste caso, também não houve uso de nenhum produto entre os pacientes do tipo 3 (Apêndice A).

As terapias com DDAVP e/ou CFVIII/FvW foram utilizadas em 112 procedimentos cirúrgicos sendo que as principais indicações desse uso foram: extrações dentárias (35,71%), procedimentos envolvendo o trato gastrointestinal (16,96%) e trato genitourinário (10,61%) (quadro 7). 56 dos 112 (50%) procedimentos foram realizados exclusivamente com o uso de DDAVP. Detalhes acerca da indicação, tipo de produto e classificação da doença podem ser encontrados no Apêndice C.

Quadro 7 - Indicações de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos procedimentos cirúrgicos em pacientes com DvW

PROCEDIMENTOS	DDAVP	FvW	AMBOS	TOTAL	TOTAL (%)
Extração dentária	26	14	0	40	35,71
Gastrointestinal	9	10	0	19	16,96
Genitourinário	2	9	1	12	10,71
Cabeça e pescoço / Otorrino	5	6	0	11	9,82

Peq procedimentos	8	3	0	11	9,82
Cavidade oral	2	5	0	7	6,25
Cardiovascular	1	3	0	4	3,57
Ortopédica	2	2	0	4	3,57
Plástica reparadora e Estética	1	2	1	4	3,57
TOTAL por medicamento	56 (50%)	54 (48,2%)	2 (1,8%)	112	100

b) Uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos pacientes responsivos ao DDAVP

Setenta e um (71) pacientes (87,65%) foram responsivos ao DDAVP. No entanto, em 12 deles o diagnóstico de DvW não pode ser confirmado e por isso foram excluídos das análises subsequentes. Foram excluídos também 6 pacientes com contraindicação ao uso do DDAVP, sendo 5 deles do tipo 1 (pacientes número 21, 29, 34, 40 e 43) e 1 paciente do tipo 2 (98), bem como 4 pacientes que relataram reações adversas ao uso do medicamento, sendo apenas 1 do tipo 2 (17) e 3 pacientes do tipo 1 (47, 94 e 95). Dessa maneira, foram avaliadas 141 situações de tratamento com DDAVP e/ou CFVIII/FvW em 49 pacientes. Trinta e oito pacientes eram do tipo 1, 7 do tipo 2 e 4 classificados como Doença de von Willebrand não classificada (Apêndice D).

No apêndice D, podem ser encontradas as informações detalhadas dos 49 pacientes responsivos ao DDAVP no que se refere à classificação da doença, aos procedimentos, aos tipos de tratamento realizados e aos valores estimados de cada tratamento.

Dos 141 tratamentos realizados nesse grupo de pacientes, 100 (70,9%) deles foram realizados exclusivamente com DDAVP, 36 (25,5%) exclusivamente com CFVIII/FvW e 5 (3,5%) usaram ambos os medicamentos para o tratamento do mesmo episódio (Quadro 8).

Quadro 8 - Utilizações de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos pacientes responsivos ao DDAVP

Situações Clínicas	Nº Episódios	DDAVP*	FvW**	DDAVP + FvW***
Epistaxe	56	34	20	2
Extração Dentária	24	23	2	0

Trauma	9	5	4	0
Hemartrose	8	7	1	0
Gengivorragia	5	5	1	0
Melena	5	1	4	0
Catarata	4	4	0	0
Endoscopia	4	4	0	0
Biópsia cutânea	2	2	0	0
Fisioterapia	2	2	0	0
Hematúria	2	0	1	1
Artroscopia no joelho	1	1	0	0
Cirurgia na face	1	0	1	0
Colecistectomia	1	1	0	0
Colonoscopia	1	1	0	0
Curetagem	1	1	0	0
Exérese de carcinoma no nariz	1	1	0	0
Histerectomia	1	0	1	0
Implantação de marcapasso	1	0	1	0
Implante dentário	1	1	0	0
Mamoplastia	1	1	0	0
Metrorragia	1	0	0	0
Parto	1	0	0	1
Procedimento endodôntico	1	1	0	0
Procedimento invasivo	1	1	0	0
Prótese mamária	1	0	0	1
Raspagem de gengiva	1	1	0	0
Exérese lipoma cervical	1	1	0	0
Sangramento em amígdala	1	1	0	0
Septoplastia	1	1	0	0
Videolaparoscopia	1	0	0	0
TOTAL	141	100	36	5

*Episódios tratados exclusivamente com DDAVP; **Episódios tratados exclusivamente com CFVIII/FvW; ***Episódios tratados com DDAVP seguido de CFVIII/FvW.

A indicação mais frequente de tratamento foi epistaxe em 39,7% dos casos, seguido de tratamento profilático para extração dentária (17%), tratamentos de pequenos traumas (6,4%), hemartrose (5,7%), gengivorragia (3,5%) e melena (3,5%). As demais indicações apresentaram menor frequência e estão descritas no quadro 8.

Ao analisarmos os episódios de epistaxes, observamos que 60,7%, 35,7% e 3,5% foram tratados, respectivamente, exclusivamente com DDAVP, exclusivamente com CFVIII/FvW e com ambos os medicamentos.

A fim de avaliarmos as razões que motivaram tratamentos diferentes para as epistaxes, utilizando um produto em detrimento do outro ou a associação dos dois produtos, todos os episódios de epistaxes foram analisados e estão descritos no Apêndice E.

Oito pacientes se submeteram a tratamentos de epistaxes (n=56) no período do estudo. A maior parte dos episódios foi tratada com DDAVP. O paciente 82 foi o que mais apresentou episódios (n=28, 50% das epistaxes do estudo), sendo tratado nos 13 primeiros episódios com CFVIII/FvW e depois com DDAVP nos 15 episódios subsequentes. Possivelmente a realização do teste de DDAVP motivou a mudança do tratamento para o DDAVP. Quatro pacientes utilizaram exclusivamente o DDAVP. Dois pacientes (44 e 107) utilizaram DDAVP no 1º dia, seguido de CFVIII/FvW em razão da persistência de sangramento após 1º dia de tratamento. Em 7 ocasiões (nos pacientes 89 e 107), o tratamento das epistaxes foi realizado com CFVIII/FvW e não foram encontradas as razões para a escolha desse agente. Esses pacientes haviam sido tratados previamente com DDAVP com resposta satisfatória.

Não se encontrou nos registros, nenhum tratamento de epistaxe realizado com CFVIII/CFvW que tenha sido motivado pela falta de resposta ao DDAVP em episódios prévios.

A duração mediana do tratamento das epistaxes (em dias) com DDAVP e CFVIII/CFvW foi de 1,5 dias, respectivamente. Não houve diferença estatística (p=0,56).

A seguir, a descrição das 5 ocasiões (em 5 pacientes) em que foram utilizados os dois produtos para o tratamento do mesmo episódio:

O paciente 5 apresentou hematúria e usou DDAVP no 1º dia, seguido de CFVIII/FvW por mais 1 dia, devido a persistência de sangramento após 1º dia de tratamento. A paciente 16 submeteu-se a colocação de prótese mamária e usou CFVIII/FvW antes do procedimento e DDAVP após. A paciente 28 usou DDAVP antes do parto e ambos os produtos no pós-parto, porém não há descrição do racional dessa escolha e sobre a intensidade do sangramento. Os pacientes 44 e 107 que receberam os dois produtos para o tratamento de epistaxes, já foram descritos anteriormente.

Como se pôde notar, em apenas 3 ocasiões (2 epistaxes e 1 hematúria), o CFVIII/CFvW foi utilizado, após a uso de DDAVP, em virtude da manutenção

do sangramento após 1 dia de tratamento. Como o DDAVP pode ser repetido em 24 horas com boa resposta terapêutica, é possível que nesses tratamentos o DDAVP apresentasse resposta semelhante ao CFVIII/CFvW.

Uma outra análise realizada neste grupo de pacientes responsivos ao DDAVP foi a avaliação de todos os episódios tratados com CFVIII/FvW, a fim de identificar situações onde o DDAVP poderia ter sido considerado em substituição ao CFVIII/FvW. Dos 16 pacientes que usaram CFVIII/FvW, foram identificados 10 pacientes (13, 16, 22, 36, 58, 63, 85, 89, 116 e 124) em que o uso do DDAVP poderia ter sido considerado. Acreditamos que, em alguns deles, como a situação requeria tratamento prolongado, o tratamento poderia ter sido iniciado com DDAVP e completado com CFVIII/FvW. As indicações em que o CFVIII/FvW foi utilizado, mas que o uso de DDAVP poderia ter sido considerado encontram-se destacadas em negrito no Apêndice D. A análise desses 10 pacientes estará disponível no item "d".

c) Uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos pacientes do tipo 1 potencialmente responsivos ao DDAVP (pacientes NÃO testados)

Dos 124 pacientes participantes da pesquisa, 81 fizeram o teste para DDAVP (65,32%), e destes 71 (87,65%) foram responsivos.

Dos 43 pacientes que não fizeram o teste, apenas 9 apresentavam justificativa no prontuário e desses, 7 possuíam contraindicação. Esses 43 pacientes receberam CFVIII/FvW para o tratamento e/ou profilaxia de eventos hemorrágicos. Destes pacientes, 23 eram do tipo 1, 7 do tipo 2, 1 do tipo 3 e 6 do tipo DvW não classificada. Em 6 desses pacientes, o diagnóstico de DvW não foi confirmado pelos critérios adotados no estudo.

Tendo em vista, que a maioria dos pacientes do tipo 1 são responsivos ao DDAVP (92% no nosso estudo), foi selecionado, no grupo de não testados, os pacientes do tipo 1. Acredita-se que nesse grupo de pacientes, caso o teste tivesse sido realizado, o DDAVP poderia ter sido utilizado numa grande parcela dos pacientes como alternativa ao CFVIII/FvW.

No apêndice F, podem ser encontradas as informações detalhadas dos 23 pacientes do tipo 1 (potencialmente responsivos ao DDAVP, porém não testados) no que se refere à classificação da doença, aos procedimentos, aos

tipos de tratamento realizados e aos valores estimados. Foram destacadas em negrito as indicações em que o CFVIII/FvW foi utilizado, mas que o uso de DDAVP poderia ter sido considerado.

Dos 23 pacientes do tipo 1 selecionados no grupo de não testados, apenas 2 (51 e 112) usaram somente DDAVP, 3 (14, 33 e 60) usaram ambos os medicamentos, sendo que em 2 deles (14 e 60) foi necessário o uso de CFVIII/FvW para complementar o tratamento, uma vez que só o DDAVP não resolveu o sangramento. Já o paciente 33 usou DDAVP para duas cirurgias (varizes e Hálux valgo) com sucesso e usou CFVIII/FvW para um implante dentário. Nesse caso, teoricamente poderia ter sido usado também DDAVP. 18 pacientes usaram somente CFVIII/FvW. Em 2 deles (88 e 122) havia relato de contraindicação no prontuário. Assim sendo, teoricamente, os outros 16 poderiam ter usado DDAVP, assim como o paciente 33, num total de 17 pacientes que serão analisados à frente (item "e"), uma vez que não havia nenhum relato nos prontuários como, por exemplo, contraindicação ou reação adversa ao uso do mesmo (destacados em negrito no apêndice F).

d) Análise dos pacientes responsivos ao DDAVP que receberam CFVIII/FvW em indicações onde o DDAVP poderia ter sido utilizado

Nessa seção foram avaliados os 10 pacientes responsivos ao DDAVP e que utilizaram CFVIII/FvW em indicações que, teoricamente, poderiam ser tratadas com DDAVP. As características dos pacientes, as indicações, quantidades e os valores gastos estão representados no apêndice G e resumidas no quadro 9, onde eles estão denominados como "R" (responsivos ao DDAVP) e são os pacientes 13, 16, 22, 36, 58, 63, 85, 89, 116 e 124.

No apêndice G, encontram-se o número de ampolas de DDAVP e o respectivo valor gasto para o tratamento com DDAVP em substituição ao CFVIII/FvW utilizado. Nas situações em que o tratamento se estendeu por mais de 3 dias, o uso do DDAVP foi considerado apenas nos 3 primeiros dias em razão da taquifilaxia. A única observação encontrada nos prontuários como justificativa para a não utilização do DDAVP foi para o paciente 116, vítima de

trauma e com necessidade de cirurgia e, na ocasião, não havia DDAVP disponível no HBH. Assim sendo, 69.200UI de CFVIII/FvW (R\$47.056,00) seriam substituídos por 131 ampolas de DDAVP (R\$1.818,28), resultando numa economia de R\$45.237,72 (96,1%).

e) Análise dos pacientes com DvW tipo 1 potencialmente responsivos e não testados para o DDAVP que receberam CFVIII/FvW em indicações onde o DDAVP poderia ter sido utilizado

Nessa seção foram avaliados os 17 pacientes com DvW tipo 1 que não foram testados para o DDAVP e que, por isso, utilizaram CFVIII/FvW em indicações que, teoricamente, poderiam ser tratadas com DDAVP. Esta análise foi realizada, pois grande parte desse grupo de pacientes possivelmente responderia ao DDAVP, caso tivessem sido testados. No presente trabalho 92% dos pacientes tipo 1 testados apresentaram resposta adequada. As características dos pacientes, as indicações, quantidades e os valores gastos estão representados no apêndice G e resumidas no quadro 9, onde eles estão denominados como "NT" (Não testados quanto a resposta ao DDAVP) e são os pacientes 3, 23, 24, 30, 33, 46, 52, 53, 59, 65, 66, 68, 69, 92, 93, 96, 123.

Assim sendo, 108.700UI de CFVIII/FvW (R\$ 73.916,00) seriam substituídos por 247 ampolas de DDAVP (R\$ 3.428,36), resultando numa economia de R\$ 70.487,64 (95,4%).

Ao agrupar os pacientes analisados no item "d" e "e", observou-se que 177.900UI de CFVIII/FvW (R\$ 120.972,00) seriam substituídos por 378 ampolas de DDAVP (R\$ 5.246,64), resultando numa economia de R\$115.725,36 (95,7%).

Quadro 9 - Pacientes tratados com CFVIII/FvW e que poderiam ter utilizado DDAVP

Resposta ao DDAVP	Procedimento	Valor CFVIII/FvW (R\$)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
R	Cirurgia na face	6800,00	249,84	6550,16
R	Epistaxe	2176,00	166,56	2009,44
R	Extração Dentária	3400,00	138,80	3261,20
R	Gengivorragia	2040,00	97,16	1942,84

R	Hemartrose	6528,00	291,48	6236,52
R	Histectomia	8160,00	208,20	7951,80
R	Implantação de marcapasso	6120,00	249,84	5870,16
R	Melena	6052,00	194,32	5857,68
R	Prótese de mamas	3060,00	55,52	3004,48
R	Trauma	2720,00	166,56	2553,44
NT	Apendicite aguda/herniorrafia	5100,00	249,84	4850,16
NT	Biopsia transretal	2040,00	69,40	1970,60
NT	Cirurgia de catarata	2040,00	83,28	1956,72
NT	Cirurgia de mão	2040,00	83,28	1956,72
NT	Eletroneuromiografia	2720,00	97,16	2622,84
NT	Endoscopia	2040,00	111,04	1928,96
NT	Epistaxe	13940,00	624,60	13315,40
NT	Extração Dentária	5712,00	291,48	5420,52
NT	Fisioterapia	3808,00	222,08	3585,92
NT	Hemartrose	4080,00	222,08	3857,92
NT	Hematúria	2040,00	111,04	1928,96
NT	Implante dentário	5100,00	180,44	4919,56
NT	Metrorragia	2720,00	152,68	2567,32
NT	Procedimento Endodôntico	680,00	41,64	638,36
NT	Procedimento oftalmológico	2448,00	97,16	2350,84
NT	Procedimento periodontal	1088,00	83,28	1004,72
NT	Procedimento urológico	7480,00	333,12	7146,88
NT	Retirada Cálculo	2720,00	111,04	2608,96
NT	Tratamento odontológico	1360,00	55,52	1304,48
NT	Trauma	4760,00	208,20	4551,80
Total (R)		47056,00	1818,28	45237,72
Total (NT)		73916,00	3428,36	70487,64
Total (R+NT)		120972,00	5246,64	115725,36

R - pacientes com DvW que são responsivos ao DDAVP; NT - pacientes com DvW tipo 1 que não foram testados para o DDAVP

f) Valores gastos para o tratamento dos pacientes do estudo

No quadro 10, estão descritos os valores gastos com DDAVP e CFVIII/FvW para o tratamento dos 124 pacientes entre 2011 e 2013. Foram utilizadas 3.794mcg de DDAVP, sendo 2.212 mcg (58%) para o tratamento de manifestações clínicas e 1.582mcg (42%) para uso em procedimentos cirúrgicos, correspondendo a um valor de R\$ 13.165,18 e US\$4.050,82. Esse valor

representa uma média de 1265 mcg/ano e 10,2 mcg/ano/paciente neste estudo. Já o total de Unidades Internacionais (UI) de Concentrado de Fator de von Willebrand (CFVIII/FvW) foi de 1.582.250 UI, sendo 1.249.650 UI (79%) para o tratamento de manifestações clínicas e 332.600 UI (21%) para uso em procedimentos cirúrgicos, totalizando R\$ 1.075.930,00 e US\$331.055,38. Esse total corresponde a uma média de 527.417 UI/ano e 4253,4 UI/ano/paciente do estudo.

Quadro 10 – Quantidade total utilizada de cada produto e valor total gasto em R\$

	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
Uso clínico	2.212	1.249.650
Uso cirúrgico	1.582	332.600
Total produto	3.794	1.582.250
Valor gasto em R\$	13.165,18	1.075.930,00

O total gasto para o tratamento dos pacientes no período do estudo foi de R\$ 1.089.095,18. Caso os pacientes descritos nos itens "d" e "e" fossem tratados com DDAVP, esse montante reduziria para R\$ 973.369,82 (89,4% do valor gasto), ou seja, uma economia de 10,6% (R\$ 115.725,36).

6. DISCUSSÃO:

Neste trabalho, foram avaliadas as diversas utilizações de DDAVP e CFVIII/FvW, e seu respectivo custo, nos pacientes com DvW acompanhados no HBH no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013.

Foram analisadas 465 situações de uso de DDAVP e/ou CFVIII/FvW nos 124 pacientes do estudo, sendo 353 em manifestações clínicas e 112 em procedimentos cirúrgicos. Para estes tratamentos foram usados 1.582.250UI (R\$ 1.075.930,00) de CFVIII/FvW e 3.794mcg de DDAVP (R\$ 13.165,18), totalizando R\$ 1.089.095,18 ou US\$ 335.106,20.

Dos pacientes que foram tratados nesse período, 58,87%, 15,32% e 1,61% eram do tipo 1, 2 e 3 respectivamente. Em 14,52 % dos pacientes que eram classificados como portadores de DvW, o diagnóstico não pode ser confirmado e em 9,68 % dos pacientes a classificação não pode ser realizada com os exames disponíveis. Essa dificuldade de classificação dos pacientes também é relatada na literatura médica e, em parte, acontece devido ao ensaio VWF:RCo apresentar alto coeficiente de variabilidade (CV) intralaboratorial e interlaboratorial. O CV desse exame, medido em estudos de laboratório, foi de 30% ou superior, sendo ainda maior quando o VWF:RCo é menor do que 12-15 UI dL (12).

Dentre os pacientes classificados como tipo 1 e tipo 2, 67,39% deles se submeteram ao teste de DDAVP e 88,71% destes apresentaram resposta satisfatória. Quando considerados os pacientes do tipo 1, isoladamente, a taxa de resposta foi de 92%. Dos pacientes não testados, 16,3% possuíam contraindicação ao uso do DDAVP. Em 79,1 % não se encontrou razão descrita em prontuário para a falta do teste.

Considerando o grupo de pacientes responsivos ao DDAVP, verificou-se que, em 21,43% das utilizações de CFVIII/FvW analisadas, o tratamento com DDAVP poderia ter sido considerado, o que levaria a uma economia de R\$45.237,72.

Tendo em vista, que em torno de 91% dos pacientes do tipo 1 são responsivos ao DDAVP (12) e neste estudo 92% foram responsivos, optou-se por avaliar os pacientes do tipo 1 que não foram testados quanto à resposta ao DDAVP e que, por esse fato, foram considerados potencialmente responsivos

ao DDAVP para esse estudo. Considerando esse grupo, verificou-se que, em 34 ocasiões (52,31% do total em que foi utilizado o CFVIII/FvW), o tratamento com DDAVP poderia ter sido considerado. Nesse grupo, quando foram comparados o custo total desses tratamentos utilizando CFVIII/FvW com o custo dos tratamentos utilizando o DDAVP, foi encontrado, também como esperado, um custo ainda maior nos pacientes em uso de CFVIII/FvW (R\$73.916,00 *versus* R\$3.428,36).

Englobando os grupos dos pacientes responsivos ao DDAVP e dos pacientes potencialmente responsivos, foram analisadas 135 utilizações de CFVIII/FvW, sendo 70 e 65, respectivamente, e encontrado que em 36,3% o DDAVP poderia ter sido considerado. Isso representaria uma economia total de R\$115.725,36, o que corresponde a 10,6% do valor total gasto para todo o tratamento dos pacientes no período do estudo. Sabemos, no entanto, que estudos de farmacoeconomia mais complexos são necessários para avaliar a magnitude da economia gerada com essa estratégia.

Um aspecto interessante observado foi que os pacientes responsivos ao DDVAP, ora foram tratados com um agente ora com outro para o mesmo tipo de manifestação hemorrágica. Adicionalmente, como discutido anteriormente, em muitas situações clínicas foi optado pelo uso do CFVIII/FvW, quando o DDAVP também poderia ter sido utilizado. Neste grupo de pacientes responsivos ao DDAVP, a indicação mais frequente de tratamento foi a epistaxe correspondendo a 39,7% dos episódios de tratamento. A maioria dos tratamentos foi realizado com DDAVP (60,7%). Não se encontrou nos registros, nenhum tratamento de epistaxe realizado com CFVIII/CFvW que tenha sido motivado pela falta de resposta ao DDAVP em episódios prévios. Ademais, não houve diferença entre a duração mediana do tratamento das epistaxes com DDAVP e CFVIII/CFvW. Por ser um estudo retrospectivo, não foi possível, em algumas vezes, identificar o motivo pelo qual um agente foi escolhido em detrimento do outro.

Acreditamos que, na população estudada, a ausência de classificação da doença em quase 10% dos pacientes possa explicar a existência de pacientes que não se submeteram ao teste e que, conseqüentemente, não utilizaram a desmopressina como alternativa terapêutica. Não conseguimos entender, no entanto, as razões pelas quais um número expressivo de pacientes do tipo 1, por exemplo, não realizou o teste.

Com relação à escolha do tratamento para o paciente com DvW, é importante esclarecer que a indicação do uso de DDAVP ou CFVIII/FvW deve ser feita pelo médico assistente e deve ser individualizada. As considerações propostas aqui foram realizadas de forma retrospectiva e não têm como objetivo questionar a conduta tomada pelo médico assistente, tendo em vista, que é ele quem possui o maior número de informações e capacidade de discernir qual é a melhor opção terapêutica. As substituições terapêuticas do CFVIII/FvW por DDAVP sugeridas, nesse estudo, baseiam-se nas indicações de uso do DDAVP descritas na literatura. No entanto, não é possível assegurar a resposta e a evolução do tratamento caso o DDAVP fosse adotado em substituição ao CFVIII/FvW. Assim como a possibilidade do CFVIII/FvW ser necessário para complementar os tratamentos. A avaliação da eficácia dessa estratégia somente seria possível em abordagem prospectiva.

Um outro aspecto que é importante de ser comentado é que o trabalho foi conduzido com pacientes cadastrados no Hemocentro de Belo Horizonte (HBH) da Fundação Hemominas. O HBH é um renomado Hemocentro, que possui um dos laboratórios diagnósticos mais adequados do país para o diagnóstico da DvW, além de contar com equipe de saúde de reconhecida competência técnica. Dessa maneira, podemos inferir que, se a presente análise fosse ampliada para outros Hemocentros do país, onde, em alguns casos, o acesso ao diagnóstico, a classificação e ao teste do DDAVP é mais limitado, encontraríamos, possivelmente, mais situações onde o uso do DDAVP poderia substituir o CFVIII/FvW, o que resultaria numa economia de maior magnitude.

Por fim, o DDAVP é uma alternativa de menor custo para o tratamento dos pacientes com DvW, em muitas situações clínicas, em substituição ao CFVIII/FvW e que, por isso, pode e precisa ser mais utilizada. Acreditamos que a implementação de estratégias visando melhorar o diagnóstico, a classificação da doença, o acesso à testagem quanto à resposta ao DDAVP, bem como a conscientização dos profissionais de saúde e pacientes, quanto ao custo e a segurança do DDAVP possam contribuir para o uso racional dos recursos destinados a essa parcela da população.

7. CONCLUSÕES:

- A definição diagnóstica e a classificação da DvW, muitas vezes, são difíceis. Em quase 15% dos pacientes que estavam registrados como portadores de DvW no HBH no período de 2011 a 2013, o diagnóstico não pôde ser confirmado e em cerca de 20% dos pacientes com DvW confirmada, não se conseguiu definir o subtipo, pela ausência de dados nos prontuários e de exames laboratoriais;
- Mais de 50% dos tratamentos de intercorrências hemorrágicas e/ou profilaxia dos pacientes com DvW seguidos no HBH foram realizados exclusivamente com a reposição de CFVIII/FvW, 20% utilizaram exclusivamente o DDAVP e em 27% os dois agentes foram utilizados;
- A maioria dos pacientes do tipo 1 que se submeteram ao teste de DDAVP foram responsivos;
- Nos pacientes com boa resposta ao DDAVP, um quinto das utilizações de CFVIII/FvW poderiam ser substituídas por DDAVP, o que resultaria numa diferença de custo superior a R\$50.000,00;
- Quase 1/3 dos pacientes do tipo 1 não realizaram o teste do DDAVP e foram tratados exclusivamente com a reposição de CFVIII/FvW. Caso fossem responsivos, mais de 100.000UI de CFVIII/FvW poderiam ter sido substituídos por DDAVP com economia superior a R\$70.000,00 nos 3 anos de observação;
- O uso do DDAVP é uma alternativa de menor custo conforme demonstrado com as análises realizadas nesse trabalho, cuja indicação e utilização podem ser ampliadas, uma vez que, pelos dados levantados neste trabalho pôde-se observar a subutilização do mesmo;
- A implementação de estratégias, visando melhorar o diagnóstico, a classificação da doença, o acesso à testagem quanto à resposta ao DDAVP, bem como a conscientização dos profissionais de saúde e pacientes, quanto ao custo e à segurança do DDAVP podem contribuir para o uso racional dos recursos financeiros destinados a essa parcela da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Keeney S, Cumming AM. The molecular biology of von Willebrand disease. Clin Lab Haematol. 2001;23(4):209–230.
2. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: A multiethnic study. J Pediatr. 1º de dezembro de 1993;123(6):893–8.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. Brasília; 2006.
4. Brasil M da SS de A à SD de AE e T. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil. Brasília; 2015.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data. ASH Educ Program Book. 2009;2009(1):113–123.
6. João C. Doença de von Willebrand. Med Interna Lisb Port. 2001;8(1):28–36.
7. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. abril de 1994;71(4):520–5.
8. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. J Thromb Haemost. 2005;3(12):2619–2626.
9. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ, Favaloro EJ, Hill FGH, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. outubro de 2006;4(10):2103–14.
10. Cooney KA, Lyons SE, Ginsburg D. Functional analysis of a type IIB von Willebrand disease missense mutation: increased binding of large von Willebrand factor multimers to platelets. Proc Natl Acad Sci. 1992;89(7):2869–2872.
11. Neff AT, Sidonio RF. Management of VWD. ASH Educ Program Book. 2014;2014(1):536–541.
12. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute

- (NHLBI) Expert Panel report (USA) <sup/>. Haemophilia. março de 2008;14(2):171–232.
13. National Heart, Lung, and Blood Institute [Washington, D.C.]. The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease [electronic resource] [Internet]. 2007 [citado 3 de abril de 2017]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/vwd.pdf>
 14. Mannucci PM, Canciani MT, Rota L, Donovan BS. Response of factor VIII/von Willebrand factor to DDAVP in healthy subjects and patients with haemophilia A and von Willebrand's disease. Br J Haematol. 1981;47(2):283–293.
 15. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). Br J Haematol. 1992;82(1):87–93.
 16. Stoof SCM, Cnossen MH, de Maat MPM, Leebeek FWG, Kruip MJHA. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. Haemophilia. janeiro de 2016;22(1):39–45.
 17. Kasper CK. Von Willebrand Disease. Los Angel CA Orthop Hosp [Internet]. 2005 [citado 27 de setembro de 2016]; Disponível em: <http://www.carolkasper-md.com/Monographs/VWDIntro2016.pdf>
 18. Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, van Vliet HHDM. Laboratory Diagnosis and Molecular Basis of Mild von Willebrand Disease Type 1. Acta Haematol. 2009;121(2–3):85–97.
 19. Tencer T, Roberson C, Duncan N, Johnson K, Shapiro A. A haemophilia treatment centre-administered disease management programme in patients with bleeding disorders. Haemophilia. setembro de 2007;13(5):480–8.
 20. Bohn RL, Aledort LM, Putnam KG, Ewenstein BM, Mogun H, Avorn J. The economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. Haemophilia. 2004;10(1):63–68.
 21. Guh S, Grosse SD, McALISTER S, Kessler CM, Soucie JM. Healthcare expenditures for males with haemophilia and employer-sponsored insurance in the United States, 2008: HEALTHCARE EXPENDITURES FOR MALES WITH HAEMOPHILIA AND EMPLOYER-SPONSORED INSURANCE. Haemophilia. março de 2012;18(2):268–75.
 22. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, 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. novembro de 2014;167(4):453–65.

Apêndice A - Uso de DDAVP e/ou concentrado de FVIII/FvW nos pacientes com DvW

	CLÍNICO			CIRÚRGICO			AMBOS			TOTAL			TIPO DvW	
	DDAVP	FvW	AMBOS	DDAVP	FvW	AMBOS	DDAVP	FvW	AMBOS	DDAVP	FvW	AMBOS	TOTAL	%
Tipo 1	6	7	8	23	16	3	2	7	1	31	30	12	73	58,87
Tipo 2	2	8	1	1	2	0	1	3	1	4	13	2	19	15,32
Tipo 3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	2	1,61
DvW não classificada	1	3	1	0	5	0	0	1	1	1	9	2	12	9,68
DvW não confirmada	2	2	2	5	3	1	0	1	2	7	6	5	18	14,52
Total por uso	11	20	12	29	26	4	3	14	5	43	60	21	124	100,00
Total pacientes	43			59			22			124				

Apêndice D - Procedimentos e tratamentos realizados nos pacientes com DvW
responsivos ao teste do DDAVP

Nº paciente	Tipo DvW	Manif Clin/ Proc Cir*	Procedimento	Nº Episódios	DDAVP (mcg)	Valor (R\$)	FvW (UI)	Valor (R\$)
5	1	MC	Hematúria	2	40	141,30	10000	6800,00
5	1	MC	Melena	1		0,00	4000	2720,00
11	2	MC	Gengivorragia	2	48	169,56		0,00
13	1	MC	Trauma	1	24	84,78		0,00
13	1	MC	Hemartrose	1		0,00	9600	6528,00
16	1	PC	Prótese de silicone nas mamas	1	28	98,91	4500	3060,00
18	1	MC	Trauma	2	36	127,17		0,00
18	1	MC	Epistaxe	3	55	194,29		0,00
19	2	PC	Biópsia Cutânea	1	24	84,78		0,00
19	2	PC	Raspagem de gengiva	1	22,5	79,48		0,00
19	2	PC	Endoscopia	1	23	81,25		0,00
19	2	MC	Hemartrose	3	114	402,71		0,00
20	1	PC	Videolaparoscopia	1	15	52,99		0,00
22	1	PC	Implantação de marcapasso	1		0,00	16200	11016,00
25	2	MC	Trauma	2	27	95,38		0,00
26	1	PC	Extração Dentária	3	72	254,34		0,00
26	1	MC	Hemartrose	1	24	84,78		0,00
27	1	PC	Extração Dentária	2	40	141,30		0,00
28	1	PC	Parto	1	84	296,73	3500	2380,00
31	1	PC	Extração Dentária	3	48	169,56		0,00
36	1	PC	Extração Dentária	1		0,00	2000	1360,00
37	1	MC	Procedimento endodôntico	1	20	70,65		0,00
38	1	MC	Sangramento em amígdala	1	8	28,26		0,00
39	1	PC	Artroscopia no joelho	1	20	70,65		0,00
44	2	MC	Epistaxe	11	100	353,25	1000	680,00
44	2	MC	Gengivorragia	2	24	84,78		0,00
44	2	MC	Hemartrose	3	24	84,78		0,00
45	1	PC	Extração Dentária	1	30	105,98		0,00
48	1	PC	Colonoscopia	1	19	67,12		0,00
48	1	PC	Endoscopia	1	19	67,12		0,00
54	2	PC	Extração Dentária	1	12	42,39		0,00
55	1	PC	Septoplastia	1	90	317,93		0,00

Nº paciente	Tipo DvW	Manif Clin/ Proc Cir*	Procedimento	Nº Episódios	DDAVP (mcg)	Valor (R\$)	FvW (UI)	Valor (R\$)
57	1	PC	Extração Dentária	4	64	226,08		0,00
58	1	MC	Fisioterapia	2	88	310,86		0,00
58	1	MC	Melena	2		0,00	8900	6052,00
63	2	MC	Gengivorragia	1		0,00	3000	2040,00
67	1	PC	Implante dentário	1	20	70,65		0,00
67	1	PC	Extração Dentária	1	20	70,65		0,00
70	1	PC	Catarata	2	27	95,38		0,00
71	1	PC	Curetagem	1	8	28,26		0,00
72	1	PC	Extração Dentária	1	20	70,65		0,00
75	1	PC	Retirada de lipoma cervical	1	20	70,65		0,00
78	1	PC	Extração Dentária	1	20	70,65		0,00
79	DvW NC	MC	Metrorragia	1	16	56,52		0,00
81	1	PC	Endoscopia	2	37	130,70		0,00
81	1	MC	Epistaxe	1	20	70,65		0,00
82	1	MC	Epistaxe	28	718	2536,34	58550	39814,00
82	1	MC	Melena	2	45	158,96	3000	2040,00
85	1	PC	Extração Dentária	1		0,00	3000	2040,00
87	1	PC	Biópsia cutânea	1	19	67,12		0,00
87	1	PC	Exérese de carcinoma no nariz	1	57	201,35		0,00
89	2	PC	Extração Dentária	1	8	28,26		0,00
89	2	MC	Epistaxe	4	8	28,26	3200	2176,00
90	1	PC	Extração Dentária	1	15	52,99		0,00
99	1	PC	Extração Dentária	1	16	56,52		0,00
101	DvW NC	PC	Extração Dentária	1	20	70,65		0,00
101	DvW NC	MC	Epistaxe	1	24	84,78		0,00
101	DvW NC	MC	Trauma	3		0,00	15600	10608,00
104	1	PC	Catarata	2	40	141,30		0,00
106	1	PC	Extração Dentária	1	8	28,26		0,00
107	DvW NC	MC	Epistaxe	7	93	328,52	14250	9690,00
111	1	PC	Colecistectomia	1	120	423,90		0,00
114	1	MC	Epistaxe	1	4	14,13		0,00
115	1	PC	Procedimento invasivo	1	20	70,65		0,00

Nº paciente	Tipo DvW	Manif Clin/ Proc Cir*	Procedimento	Nº Episódios	DDAVP (mcg)	Valor (R\$)	FvW (UI)	Valor (R\$)
116	DvW NC	PC	Cirurgia na face	1		0,00	19000	12920,00
116	DvW NC	MC	Trauma	1		0,00	4000	2720,00
117	1	PC	Mamoplastia	1	16	56,52		0,00
124	1	PC	Histerectomia	1		0,00	12000	8160,00
TOTAL				141	2681,5	9472,40	195300	132804,00

* MC= Manifestações Clínicas e PC = Procedimentos cirúrgicos. Em negrito as indicações em que o CFVIII/FvW foi utilizado, mas que o uso de DDAVP poderia ter sido considerado.

Apêndice E - Tratamento das epistaxes nos pacientes responsivos ao DDAVP

Nº paciente	Tipo DvW	Episódio	Nº Episódios	DDAVP*	CFVIII/FvW**	DDAVP + CFVIII/FvW***	Motivo
18	1	Epistaxe	3	3	0	0	Uso exclusivo de DDAVP
44	2	Epistaxe	11	10	0	1	Uso DDAVP 1 dia, seguido de CFVIII/FvW por 2 dias. Persistência de sangramento após 1º dia de tratamento
81	1	Epistaxe	1	1	0	0	Uso exclusivo de DDAVP
82	1	Epistaxe	28	15	13	0	Uso CFVIII/FvW para o tratamento antes do teste do DDAVP. Após o teste, utilizou apenas DDAVP
89	2	Epistaxe	4	1	3	0	Sem descrição da razão para preferência de um agente ou outro
101	DvW NC	Epistaxe	1	1	0	0	Uso exclusivo de DDAVP
107	DvW NC	Epistaxe	7	2	4	1	Uso DDAVP 1 dia, seguido de CFVIII/FvW por 1 dia (motivo: risco de taquifilaxia). Sem descrição da razão para preferência de um agente ou outro
114	1	Epistaxe	1	1	0	0	Uso exclusivo de DDAVP

*Episódios tratados exclusivamente com DDAVP; **Episódios tratados exclusivamente com CFVIII/FvW;

***Episódios tratados com DDAVP seguido de CFVIII/FvW

Apêndice F - Procedimentos e tratamentos realizados nos pacientes com DvW tipo 1 potencialmente responsivos e não testados para o DDAVP

Nº paciente	Tipo DvW	Manif Clin/ Proc Cir*	Procedimento	DDAVP (mcg)	Valor (R\$)	FvW (UI)	Valor (R\$)
3	1	MC	Procedimento periodontal		0,00	1600	1088,00
14	1	MC	Epistaxe	70	247,28	21050	14314,00
14	1	MC	Gengivorragia		0,00	15500	10540,00
14	1	MC	Melena	90	317,93	166600	113288,00
23	1	MC	Epistaxe		0,00	2500	1700,00
24	1	MC	Epistaxe		0,00	3500	2380,00
30	1	MC	Procedimento oftalmológico		0,00	3600	2448,00
30	1	PC	Eletroneuromiografia		0,00	4000	2720,00
30	1	MC	Epistaxe		0,00	13000	8840,00
30	1	PC	Implante Dentário		0,00	4500	3060,00
33	1	PC	Implante dentário		0,00	3000	2040,00
33	1	PC	Cirurgia de varizes	65,4	231,03		0,00
33	1	PC	Cirurgia Hálux valgo	23	81,25		0,00
46	1	MC	Procedimento endodôntico		0,00	1000	680,00
46	1	MC	Trauma		0,00	5000	3400,00
46	1	PC	Extração Dentária		0,00	1000	680,00
51	1	MC	Epistaxe	80	282,60		0,00
52	1	PC	Extração Dentária		0,00	3000	2040,00
53	1	MC	Fisioterapia		0,00	5600	3808,00
53	1	PC	Retirada de Cálculo		0,00	4000	2720,00
53	1	MC	Hemartrose		0,00	6000	4080,00
53	1	MC	Hematúria		0,00	3000	2040,00
53	1	PC	Procedimento urológico		0,00	11000	7480,00
59	1	PC	Endoscopia		0,00	3000	2040,00
60	1	MC	Melena	80	282,60	22000	14960,00
65	1	MC	Epistaxe		0,00	1500	1020,00
66	1	MC	Metrorragia		0,00	3000	2040,00
68	1	PC	Biopsia transretal		0,00	3000	2040,00
69	1	PC	Catarata		0,00	3000	2040,00
88	1	PC	Cirurgia no pulso		0,00	11500	7820,00

Nº paciente	Tipo DvW	Manif Clin/ Proc Cir*	Procedimento	DDAVP (mcg)	Valor (R\$)	FvW (UI)	Valor (R\$)
92	1	MC	Tratamento odontológico		0,00	2000	1360,00
92	1	MC	Metrorragia		0,00	1000	680,00
92	1	PC	Extração Dentária		0,00	2000	1360,00
93	1	PC	Extração Dentária		0,00	2400	1632,00
96	1	MC	Trauma		0,00	2000	1360,00
96	1	PC	Apendicite aguda + herniorrafia		0,00	11500	7820,00
112	1	PC	Extração Dentária	28	98,91		0,00
122	1	PC	Extração Dentária		0,00	1000	680,00
123	1	PC	Cirurgia na mão		0,00	3000	2040,00
TOTAL				436,4	1541,58	350350	238238,00

* MC= Manifestações Clínicas e PC = Procedimentos cirúrgicos. Em negrito as indicações em que o CFVIII/FvW foi utilizado, mas que o uso de DDAVP poderia ter sido considerado.

Apêndice G - Pacientes tratados com CFVIII/FvW e que poderiam ter utilizado DDAVP

Nº paciente	Resposta ao DDAVP	Peso	Procedimento	Nº dias	Dose	FvW (UI)	Valor CFVIII/FvW (R\$)	DDAVP (mcg)	DDAVP (ampolas)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
3	NT	69	Procedimento periodontal	1	1600	1600	1088,00	20,7	6	83,28	1004,72
13	R	82,5	Trauma	1	24						
			Hemartrose	3	D1=3200	3200	2176,00	24,75	7	97,16	2078,84
					D2=3200	3200	2176,00	24,75	7	97,16	2078,84
					D3=3200	3200	2176,00	24,75	7	97,16	2078,84
16	R	47	Prótese de silicone nas mamas	1	D1=4500	4500	3060,00	14,1	4	55,52	3004,48
				2	D3=14 D5=14						
22	R	80,5	Implantação de marcapasso	6	D1=3600	3600	2448,00	24,15	6	83,28	2364,72
					D2=2700	2700	1836,00	24,15	6	83,28	1752,72
					D3=2700	2700	1836,00	24,15	6	83,28	1752,72
					D5=2400						
					D7=2400						
					D9=2400						
23	NT	59,9	Epistaxe	1	2500	2500	1700,00	17,97	5	69,40	1630,60
24	NT	30	Epistaxe	2	D1=1500	1500	1020,00	9	3	41,64	978,36
					D2=2000	2000	1360,00	9	3	41,64	1318,36

Nº paciente	Resposta ao DDAVP	Peso	Procedimento	Nº dias	Dose	FvW (UI)	Valor CFVIII/FvW(R\$)	DDAVP (mcg)	DDAVP (ampolas)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
30	NT	88,5	Procedimento oftalmológico	1	3600	3600	2448,00	26,55	7	97,16	2350,84
			Eletroneuromiografia	1	4000	4000	2720,00	26,55	7	97,16	2622,84
			Epistaxe	1	4000	4000	2720,00	26,55	7	97,16	2622,84
			Epistaxe	3	D1=5000	5000	3400,00	26,55	7	97,16	3302,84
					D2=2000	2000	1360,00	26,55	7	97,16	1262,84
					D3=2000	2000	1360,00	26,55	7	97,16	1262,84
			Implante Dentário	1	4500	4500	3060,00	26,55	7	97,16	2962,84
33	NT	75	Implante dentário	1	3000	3000	2040,00	22,5	6	83,28	1956,72
			Cirurgia de varizes	3	D1=20 D2=15,4 D3=30						
			Cirurgia Hálux valgo	1	23						
36	R	60	Extração Dentária	1	2000	2000	1360,00	18	5	69,40	1290,60
46	NT	34	Procedimento Endodôntico	1	1000	1000	680,00	10,2	3	41,64	638,36
			Trauma	1	1000	1000	680,00	10,2	3	41,64	638,36
			Trauma	2	D1=2000	2000	1360,00	10,2	3	41,64	1318,36
					D2=2000	2000	1360,00	10,2	3	41,64	1318,36
			Extração Dentária	1	1000	1000	680,00	10,2	3	41,64	638,36

Nº paciente	Resposta ao DDAVP	Peso	Procedimento	Nº dias	Dose	FvW (UI)	Valor CFVIII/FvW(R\$)	DDAVP (mcg)	DDAVP (ampolas)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
52	NT	109	Extração Dentária	1	3000	3000	2040,00	32,7	9	124,92	1915,08
53	NT	98,3	Fisioterapia	2	D1=2800	2800	1904,00	29,49	8	111,04	1792,96
					D2=2800	2800	1904,00	29,49	8	111,04	1792,96
			Retirada Cálculo	1	4000	4000	2720,00	29,49	8	111,04	2608,96
			Hemartrose	1	3000	3000	2040,00	29,49	8	111,04	1928,96
			Hemartrose	1	3000	3000	2040,00	29,49	8	111,04	1928,96
			Hematúria	1	3000	3000	2040,00	29,49	8	111,04	1928,96
			Procedimento urológico	3	D1=5000	5000	3400,00	29,49	8	111,04	3288,96
					D2=3000	3000	2040,00	29,49	8	111,04	1928,96
					D3=3000	3000	2040,00	29,49	8	111,04	1928,96
58	R	86,5	Fisioterapia	1	30						
			Fisioterapia	2	D1=27 D2=31						
			Melena	1	4400	4400	2992,00	25,95	7	97,16	2894,84
			Melena	1	4500	4500	3060,00	25,95	7	97,16	2962,84
59	NT	101	Endoscopia	1	3000	3000	2040,00	30,3	8	111,04	1928,96
63	R	88,2	Gengivorragia	1	3000	3000	2040,00	26,46	7	97,16	1942,84
65	NT	78,8	Epistaxe	1	1500	1500	1020,00	23,64	6	83,28	936,72
66	NT	86	Metrorragia	1	3000	3000	2040,00	25,8	7	97,16	1942,84
68	NT	61	Biopsia transretal	1	3000	3000	2040,00	18,3	5	69,40	1970,60
69	NT	25	Cirurgia de catarata	3	D1=1000	1000	680,00	7,5	2	27,76	652,24
					D2=1000	1000	680,00	7,5	2	27,76	652,24
					D3=1000	1000	680,00	7,5	2	27,76	652,24

Nº paciente	Resposta ao DDAVP	Peso	Procedimento	Nº dias	Dose	FvW (UI)	Valor CFVIII/FvW(R\$)	DDAVP (mcg)	DDAVP (ampolas)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
85	R	61	Extração Dentária	1	3000	3000	2040,00	18,3	5	69,40	1970,60
89	R	53	Epistaxe	1	8						
			Epistaxe	1	1000	1000	680,00	15,9	4	55,52	624,48
			Epistaxe	1	1000	1000	680,00	15,9	4	55,52	624,48
			Epistaxe	1	1200	1200	816,00	15,9	4	55,52	760,48
			Extração Dentária	1	8						
92	NT	43	Tratamento odontológico	1	2000	2000	1360,00	12,9	4	55,52	1304,48
			Metrorragia	1	1000	1000	680,00	12,9	4	55,52	624,48
			Extração Dentária	1	2000	2000	1360,00	12,9	4	55,52	1304,48
93	NT	62,5	Extração Dentária	1	2400	2400	1632,00	18,75	5	69,40	1562,60
96	NT	71	Trauma	1	2000	2000	1360,00	21,3	6	83,28	1276,72
			Apendicite aguda + herniorrafia	5	D1=3500	3500	2380,00	21,3	6	83,28	2296,72
					D2=2000	2000	1360,00	21,3	6	83,28	1276,72
					D3=2000	2000	1360,00	21,3	6	83,28	1276,72
					D5=2000						
					D7=2000						

Nº paciente	Resposta ao DDAVP	Peso	Procedimento	Nº dias	Dose	FvW (UI)	Valor CFVIII/FvW(R\$)	DDAVP (mcg)	DDAVP (ampolas)	Valor DDAVP (R\$)	Diferença (R\$)
116	R	81	Trauma	2	D1=2000	2000	1360,00	24,3	6	83,28	1276,72
					D2=2000	2000	1360,00	24,3	6	83,28	1276,72
			Cirurgia na face	6	D1=4000	4000	2720,00	24,3	6	83,28	2636,72
					D2=3000	3000	2040,00	24,3	6	83,28	1956,72
					D3=3000	3000	2040,00	24,3	6	83,28	1956,72
					D5=3000						
					D7=3000						
					D8=3000						
123	NT	75	Cirurgia na mão	1	3000	3000	2040,00	22,5	6	83,28	1956,72
124	R	65	Histerectomia	3	D1=4000	4000	2720,00	19,5	5	69,40	2650,60
					D2=4000	4000	2720,00	19,5	5	69,40	2650,60
					D3=4000	4000	2720,00	19,5	5	69,40	2650,60
TOTAL	R					69200	47056,00	503,16	131	1818,28	45237,72
	NT					108700	73916,00	899,82	247	3428,36	70487,64
TOTAL	R+NT					177900	120972,00	1402,98	378	5246,64	115725,36

R - pacientes com DvW que são responsivos ao DDAVP; NT - pacientes com DvW tipo 1 que não foram testados para o DDAVP;
Em negrito as indicações em que o CFVIII/FvW foi utilizado “corretamente”, portanto o uso de DDAVP não foi considerado.

Apêndice H - Dados completos dos pacientes estudados

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
1	F	33	2	Gengivorragia (2) = 6000UI	1	2	0	6000
2	F	54	2	Epistaxe (2) = 3000 UI	1	2	0	3000
2	F	54	2	Trauma (1) = 1500 UI	1	1	0	1500
3	M	44	1	Procedimento periodontal (1) = 1600 UI	1	1	0	1600
4	F	48	DvW não confirmada	Hematoma (5) = 20200 UI	1	5	0	20200
4	F	48	DvW não confirmada	Metrorragia (1) = 5000 UI	1	1	0	5000
5	M	52	1	Hematúria (2 / 3) = 40 mcg / 10000 UI	2	5	40	10000
5	M	52	1	Melena = 4000 UI	1	1	0	4000
6	M	78	DvW não classificada	Melena (3/2/1/1) = 19000 UI	4	7	0	19000
7	F	36	DvW não confirmada	Metrorragia (1/7) = 46 mcg / 9500 UI	2	8	46	9500
8	F	54	2	Colonoscopia(2) = 8000 UI	1	2	0	8000
8	F	54	2	Melena (1/1) = 8000 UI	2	2	0	8000
9	F	28	DvW não classificada	Prótese de silicone nos seios (6) = 13000 UI	1	6	0	13000
10	F	38	DvW não confirmada	Extração dentária (1) = 1500 UI	1	1	0	1500
11	F	28	2	Gengivorragia (1/1) = 48 mcg	2	2	48	0
12	M	28	2	Epistaxe(1/1) = 7000 UI	2	2	0	7000
12	M	28	2	Sangramento em amígdala (1/1) = 7500 UI	2	2	0	7500
12	M	28	2	Trauma (2) = 5000 UI	1	2	0	5000

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
13	M	27	1	Hemartrose (3) = 9600 UI	1	3	0	9600
13	M	27	1	Trauma (1) = 24 mcg	1	1	24	0
14	M	58	1	Epistaxe (3/2/1/3/2) = 70mcg / 21050 UI	5	11	70	21050
14	M	58	1	Gengivorragia (3/2) = 15500 UI	2	5	0	15500
14	M	58	1	Melena (4/4/3/3/2/3/2/6/6/4/2/1/1/5/3/3/5/3) = 90 mcg / 166600 UI	18	60	90	166600
15	F	60	DvW não classificada	Histeroscopia (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
16	F	35	1	Prótese de silicone nos seios (1/2) = 28 mcg / 4500 UI	1	3	28	4500
17	F	27	2	Metrorragia (2) = 6000 UI	1	2	0	6000
17	F	27	2	Trauma (2/2) = 13600 UI	2	4	0	13600
18	M	22	1	Epistaxe (1/1/1) = 55 mcg	3	3	55	0
18	M	22	1	Trauma (1/1) = 36 mcg	2	2	36	0
19	F	58	2	Biópsia Cutânea (1) = 24 mcg	1	1	24	0
19	F	58	2	Endoscopia (1) = 23 mcg	1	1	23	0
19	F	58	2	Hemartrose (1/1/4) = 114mcg	3	6	114	0
19	F	58	2	Raspagem de gengiva (1) = 22,5 mcg	1	1	22,5	0
20	F	32	1	Videolaparoscopia (1) = 15 mcg	1	1	15	0
21	F	62	1	Hernioplastia abdominal (3) = 9000 UI	1	3	0	9000
22	F	63	1	Implantação de marcapasso (6) = 16200 UI	1	6	0	16200
23	M	19	1	Epistaxe (1) = 2500 UI	1	1	0	2500
24	M	14	1	Epistaxe (1/1) = 3500 UI	2	2	0	3500
25	M	11	2	Trauma (1/1) = 27 mcg	2	2	27	0
26	M	54	1	Extração dentária (1/1/1) = 72mcg	3	3	72	0
26	M	54	1	Hemartrose (1) = 24 mcg	1	1	24	0

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
27	M	22	1	Extração dentária (1/1) = 40mcg	2	2	40	0
28	F	35	1	Parto (4) = 84mcg/ 3500 UI	1	4	84	3500
29	F	53	1	Punção de tireóide (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
29	F	53	1	Tireoidectomia (3) = 6000 UI	1	3	0	6000
30	M	86	1	Eletroneuromiografia (1) = 4000 UI	1	1	0	4000
30	M	86	1	Epistaxe (1/3) = 13000 UI	2	4	0	13000
30	M	86	1	Implante dentário (1) = 4500 UI	1	1	0	4500
30	M	86	1	Procedimento oftalmológico (1) = 3600 UI	1	1	0	3600
31	F	32	1	Extração dentária (1/1/1) = 48 mcg	3	3	48	0
32	F	13	2	Procedimento cirúrgico odontológico (1) = 1500 UI	1	1	0	1500
33	F	54	1	Cirurgia de varizes (3) = 65,4 mcg	1	3	65,4	0
33	F	54	1	Cirurgia Hálux valgo (1) = 23 mcg	1	1	23	0
33	F	54	1	Implante dentário (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
34	M	51	1	Hemartrose (1/1) = 6000 UI	2	2	0	6000
34	M	51	1	Sangue sêmen (1) = 3500 UI	1	1	0	3500
35	F	75	DvW não confirmada	Cirurgia de varizes (4) = 9500 UI	1	4	0	9500
35	F	75	DvW não confirmada	Exérese de lesão de pele (1) = 20 mcg	1	1	20	0
36	F	49	1	Extração dentária (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
37	M	38	1	Procedimento endodôntico (1) = 20mcg	1	1	20	0
38	M	10	1	Sangramento em amígdala (1) = 8mcg	1	1	8	0
39	M	44	1	Artroscopia no joelho (1) = 20 mcg	1	1	20	0

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
40	M	50	1	Endoscopia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
40	M	50	1	Sangramento em face (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
41	F	42	DvW não confirmada	Procedimento dentário (1) = 20 mcg	1	1	20	0
41	F	42	DvW não confirmada	Exérese de lesão de pele (1) = 19 mcg	1	1	19	0
42	M	11	DvW não confirmada	Gengivorragia (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
42	M	11	DvW não confirmada	Hemartrose (2/1/1/2/1/2/1/2/1/2/1/1/1/2/2/1/4/1/3/1/1/2/3) = 53100 UI	27	44	0	53100
42	M	11	DvW não confirmada	Hematomas (2/3) = 12 mcg / 5400 UI	2	5	12	5400
42	M	11	DvW não confirmada	Hematúria (3/1/1) = 7400 UI	3	5	0	7400
42	M	11	DvW não confirmada	Trauma (1/2) = 3600 UI	2	3	0	3600
43	M	61	1	Cateterismo (1) = 5000 UI	1	1	0	5000
43	M	61	1	Endoscopia (1) = 2800 UI	1	1	0	2800
43	M	61	1	Fisioterapia (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
43	M	61	1	Hemartrose (1/2/2/2/3/2/4/1/7/3/3/2/1/3/1) = 110500 UI	15	37	0	110500
43	M	61	1	Remoção de retalho de dente (1) = 4000 UI	1	1	0	4000
44	M	8	2	Epistaxe (1/1/1/1/1/1/3/1/2/1/1) = 100 mcg / 1000 UI	11	14	100	1000
44	M	8	2	Gengivorragia (1/2) = 24 mcg	2	3	24	0
44	M	8	2	Hemartrose (1/1/1) = 24 mcg	3	3	24	0
45	F	22	1	Extração dentária (1) = 30mcg	1	1	30	0

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
46	M	11	1	Extração dentária (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
46	M	11	1	Procedimento endodôntico (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
46	M	11	1	Trauma (1/2) = 5000 UI	2	3	0	5000
47	F	28	1	Colonoscopia (1) = 19 mcg	1	1	19	0
47	F	28	1	Extração dentária (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
47	F	28	1	Gengivorragia (1/1/1/1/1/1/1) = 13500 UI	7	7	0	13500
47	F	28	1	Melena (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
47	F	28	1	Metrorragia (1/1) = 4000 UI	2	2	0	4000
47	F	28	1	Parto (3) = 10500 UI	1	3	0	10500
48	F	52	1	Colonoscopia (1) = 19 mcg	1	1	19	0
48	F	52	1	Endoscopia (1) = 19 mcg	1	1	19	0
49	M	14	DvW não confirmada	Extração dentária (1) = 12 mcg	1	1	12	0
50	F	19	DvW não confirmada	Metrorragia (1) = 12 mcg	1	1	12	0
51	M	35	1	Epistaxe (1/1/1/1) = 80 mcg	4	4	80	0
52	M	32	1	Extração dentária (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
53	M	61	1	Fisioterapia (1/1) = 5600 UI	2	2	0	5600
53	M	61	1	Hemartrose (1/1) = 6000 UI	2	2	0	6000
53	M	61	1	Hematúria (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
53	M	61	1	Procedimento urológico (3) = 11000 UI	1	3	0	11000
53	M	61	1	Retirada de Cálculo (1) = 4000 UI	1	1	0	4000
54	F	14	2	Extração dentária (1) = 12 mcg	1	1	12	0
55	M	36	1	Septoplastia (5) = 90 mcg	1	5	90	0

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
56	F	36	DvW não confirmada	Colonoscopia (1) = 15 mcg	1	1	15	0
57	F	31	1	Extração dentária (1/1/1/1) = 64 mcg	4	4	64	0
58	M	38	1	Fisioterapia (1/2) = 88 mcg	2	3	88	0
58	M	38	1	Melena (1/1) = 8900 UI	2	2	0	8900
59	M	48	1	Endoscopia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
60	M	64	1	Melena (3/1/5/2) = 80 mcg / 22000 UI	4	11	80	22000
61	F	32	1	Extração dentária (1) = 1600 UI	1	1	0	1600
62	F	49	3	Aplicação de botox estética (1) = 1500 UI	1	1	0	1500
62	F	49	3	Metrorragia (1) = 1600 UI	1	1	0	1600
63	M	27	2	Gengivorragia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
64	M	31	DvW não confirmada	Cirurgia de menisco (3) = 90 mcg	1	3	90	0
65	M	26	1	Epistaxe (1) = 1500 UI	1	1	0	1500
66	F	42	1	Metrorragia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
67	F	9	1	Extração dentária (1) = 20 mcg	1	1	20	0
67	F	9	1	Implante dentário (1) = 20 mcg	1	1	20	0
68	M	72	1	Biópsia transretal (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
69	F	10	1	Cirurgia de catarata (3) = 3000 UI	1	3	0	3000
70	F	71	1	Cirurgia de catarata (1/1) = 27 mcg	2	2	27	0
71	M	12	1	Curetagem (1) = 8 mcg	1	1	8	0
72	F	39	1	Extração dentária (1) = 20 mcg	1	1	20	0
73	M	9	2	Epistaxe (2) = 2500 UI	1	2	0	2500
74	M	3	DvW não classificada	Trauma (1) = 1000 UI	1	1	0	1000

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
75	M	49	1	Retirada de lipoma cervical (1) = 20 mcg	1	1	20	0
76	F	35	2	Metrorragia (1/1/2) = 9000 UI	3	4	0	9000
76	F	35	2	Parto (1/1) = 7000 UI	2	2	0	7000
76	F	35	2	Sangramento em amígdala (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
77	M	45	2	Extração dentária (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
78	F	27	1	Extração dentária (1) = 20 mcg	1	1	20	0
79	F	34	DvW não classificada	Metrorragia (1) = 16 mcg	1	1	16	0
80	M	23	3	Epistaxe (2/1/2/1/1/1/1) = 33.500 UI	7	9	0	33500
80	M	23	3	Hemartrose (1/3/1/1/5/1/1/1/1/1/2/2/1/2/4/2/3/1/1/1/1/1/2/1) = 148100 UI	25	41	0	148100
80	M	23	3	Melena (1) = 4500 UI	1	1	0	4500
80	M	23	3	Reconstrução do transito intestinal (3) = 13500 UI	1	3	0	13500
80	M	23	3	Sangramento Orofaringe (1/2/2) = 18500 UI	3	5	0	18500
80	M	23	3	Trauma (1/6/1/3/4/1/1/1/1) = 81600 UI	9	19	0	81600
81	M	36	1	Endoscopia (1/1) = 37 mcg	2	2	37	0
81	M	36	1	Epistaxe (1) = 20 mcg	1	1	20	0
82	M	58	1	Epistaxe (1/1/2/2/1/2/3/2/2/3/1/1/2/2/3/2/1/3/3/3/3/3/3/3/4/2/3) = 718 mcg / 58550 UI	28	64	718	58550
82	M	58	1	Melena (1/3) = 5000 UI / 45 mcg	2	4	45	3000
83	F	39	DvW não classificada	Extração dentária (10) = 25500 UI	1	10	0	25500

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
84	F	21	2	Metrorragia (3) = 7000 UI	1	3	0	7000
84	F	21	2	Parto (3) = 5600 UI	1	3	0	5600
85	F	20	1	Extração dentária (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
86	F	24	DvW não confirmada	Extração dentária (5) = 100 mcg	1	5	100	0
87	F	78	1	Biópsia Cutânea (1) = 19 mcg	1	1	19	0
87	F	78	1	Exérese de carcinoma no nariz (3) = 57 mcg	1	3	57	0
88	F	54	1	Cirurgia no pulso (5) = 11500 UI	1	5	0	11500
89	M	10	2	Epistaxe (1/1/1/1) = 8mcg / 3200 UI	4	4	8	3200
89	M	10	2	Extração dentária (1) = 8mcg	1	1	8	0
90	F	8	1	Extração dentária (1) = 1000 UI	1	1	15	0
91	M	11	1	Extração dentária (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
92	F	37	1	Extração dentária (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
92	F	37	1	Metrorragia (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
92	F	37	1	Tratamento Odontológico (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
93	F	61	1	Extração dentária (1) = 2400 UI	1	1	0	2400
94	F	24	1	Epistaxe (1/1/2/1/1/2/1/1/1/1/1/2/1/2/1/1/1/2) = 72 mcg / 64500 UI	18	23	72	64500
94	F	24	1	Gengivorragia (1/1/1/1/1/1/1/1) = 48 mcg / 20700 UI	8	8	48	20700
94	F	24	1	Hemartrose (1/1/1/1/1/3) = 24 mcg / 33500 UI	6	8	24	33500
94	F	24	1	Hematoma (1) = 3600 UI	1	1	0	3600
94	F	24	1	Procedimento odontológico (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
94	F	24	1	Sangramento Orofaringe (1) = 3600	1	1	0	3600
94	F	24	1	Trauma (1/2/1) = 13000	3	4	0	13000

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
95	F	13	1	Epistaxe (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
95	F	13	1	Fisioterapia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
95	F	13	1	Metrorragia (3/1/2) = 31 mcg / 8000 UI	3	6	31	8000
96	M	30	1	Apendicite aguda + herniorrafia (5) = 11500 UI	1	5	0	11500
96	M	30	1	Trauma (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
97	M	50	DvW não classificada	Endoscopia (1) = 3500 UI	1	1	0	3500
98	F	36	2	Metrorragia (1/2/1/1) = 16000 UI	4	5	0	16000
99	F	40	1	Extração dentária (1) = 16mcg	1	1	16	0
100	F	34	DvW não confirmada	Melena (1) = 16 mcg	1	1	16	0
100	F	34	DvW não confirmada	Parto (2) = 7500 UI	1	2	0	7500
101	M	21	DvW não classificada	Epistaxe (1) = 24 mcg	1	1	24	0
101	M	21	DvW não classificada	Extração dentária (1) = 20 mcg	1	1	20	0
101	M	21	DvW não classificada	Trauma (2/2/1) = 15600 UI	3	5	0	15600
102	M	42	DvW não classificada	Epistaxe (1/1) = 7000 UI	2	2	0	7000
103	F	39	1	Metrorragia (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
104	F	57	1	Cirurgia de catarata (1/1) = 40 mcg	2	2	40	0
105	M	6	2	Epistaxe (1/1/1/1/2/1/1/1/1) = 8900 UI	9	10	0	8900
105	M	6	2	Trauma (1/1) = 900 UI	2	2	0	900

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
106	M	16	1	Extração dentária (1) = 8 mcg	1	1	8	0
107	M	19	DvW não classificada	Epistaxe (2/1/1/1/3/1/3) = 93 mcg e 14250 UI	7	12	93	14250
108	M	12	DvW não confirmada	Extração dentária (4) = 4000 UI	1	4	0	4000
109	F	61	DvW não confirmada	Endoscopia (1) = 2000 UI	1	1	0	2000
109	F	61	DvW não confirmada	Melena (1/1/1/1) = 19 mcg / 6000 UI	4	4	19	6000
110	F	49	1	Hemartrose (1) = 16 mcg	1	1	16	0
110	F	49	1	Procedimento Odontológico (1) = 16 mcg	1	1	16	0
111	M	49	1	Colecistectomia (4) = 120 mcg	1	4	120	0
112	F	45	1	Extração dentária (1/1) = 28 mcg	2	2	28	0
113	F	46	DvW não confirmada	Metrorragia (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
114	F	5	1	Epistaxe (1) = 4 mcg	1	1	4	0
115	F	25	1	Procedimento invasivo (1) = 20 mcg	1	1	20	0
116	M	44	DvW não classificada	Cirurgia na face (6) = 19000 UI	1	6	0	19000
116	M	44	DvW não classificada	Trauma (2) = 4000 UI	1	2	0	4000
117	F	20	1	Mamoplastia (1) = 16 mcg	1	1	16	0
118	M	75	DvW não confirmada	Cirurgia de catarata (1) = 2000 UI	1	1	0	2000

Nº PACIENTE	SEXO	IDADE	TIPO DvW	SITUAÇÕES DE USO	Nº EPISÓDIOS	Dias de tratamento	DDAVP (mcg)	FvW (UI)
119	F	65	DvW não confirmada	Hemartrose (1) = 2400 UI	1	1	0	2400
119	F	65	DvW não confirmada	Ressecção de glândula salivar (2) = 6000 UI	1	2	0	6000
119	F	65	DvW não confirmada	Exérese de lesão (1) = 4000 UI	1	1	0	4000
120	F	41	DvW não classificada	Cirurgia Bariátrica (6) = 30400 UI	1	6	0	30400
121	F	61	DvW não confirmada	Nefrectomia parcial (3) = 69 mcg	1	3	69	0
122	F	11	1	Extração dentária (1) = 1000 UI	1	1	0	1000
123	F	46	1	Cirurgia na mão (1) = 3000 UI	1	1	0	3000
124	F	39	1	Histerectomia (3) = 12000 UI	1	3	0	12000
TOTAL							3794	1582250

FUNDAÇÃO HEMOMINAS-MG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso do DDAVP e CFvW/FVIII para o tratamento de pacientes com doença de Von Willebrand no Hemocentro de Belo Horizonte no período de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2013

Pesquisador: Andréa Vilela de Oliveira Santos

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 36426314.2.0000.5118

Instituição Proponente: FUND CENTRO HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: FUND CENTRO HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.022.462

Data da Relatoria: 09/04/2015

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa que visa avaliar a utilização de DDAVP ou concentrados de FvW/FVIII pelos pacientes com doença de Von Willebrand do Hemocentro de Belo Horizonte no período de 01/2011 a 12/2013. Para isso, serão realizadas avaliações dos prontuários de 474 pacientes cadastrados no hemocentro buscando registros de infusão de DDAVP ou CFVIII/FvW. Considerando o critério de inclusão apontado no projeto (pacientes com indicação para uso de DDAVP ou CFvW/CFVIII em situações hemorrágicas clínicas e cirúrgicas, bem como profilaxia de sangramentos cirúrgicos que tiveram infusões registradas), o tamanho da amostra seria reduzido para 140 pacientes aproximadamente. O projeto justifica a utilização de grupos vulneráveis. Para isso, argumentam que a doença base da pesquisa é uma coagulopatia hereditária e as crianças utilizam o tratamento específico desde que apresentam o primeiro episódio de sangramento após o nascimento. Os Pesquisadores propõem a dispensa do TCLE, para aqueles que moram em lugares distantes do hemocentro e não retornaram após procedimentos cirúrgicos ou intercorrências ambulatoriais, mesmo após tentativa de contato pela pesquisadora responsável por este projeto. O projeto objetiva, por fim, a criação de um algoritmo para orientar o tratamento medicamentoso dos pacientes portadores de Doença de Von Willebrand em situações clínicas e cirúrgicas.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: Avaliar a utilização de DDAVP e/ou CFvW/FVIII pelos pacientes com DvW do Hemocentro de Belo Horizonte no período de 01/2011 a 12/2013.

Objetivos específicos: Identificar as indicações clínicas dos pacientes portadores de DvW que receberam DDAVP;

Identificar as indicações clínicas dos pacientes portadores de DvW que receberam concentrado de FvW/FVIII;

Estabelecer correlação entre o tipo da DvW, o motivo do tratamento e o produto recebido;

Avaliar e comparar o custo dos tratamentos instituídos com DDAVP e/ou Concentrado de FvW/FVIII.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto de pesquisa identifica como risco a possibilidade da quebra de confidencialidade inerente a toda pesquisa envolvendo seres humanos e coleta de dados em prontuários médicos. Quanto aos benefícios, argumenta que o estudo permitiria o levantamento e a análise de dados que possam fomentar ferramentas para melhorias no tratamento e na dispensação dos produtos terapêuticos farmacológicos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, com possível redução de custos e benefícios para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Em parecer anterior, o CEP da Fundação Hemominas demandou do pesquisador a adequação do projeto de pesquisa aos ditames da Resolução CNS 466. Uma série de pendências foram levantadas, cuja análise segue abaixo:

1) Apresentar termo de sigilo assinado por todos os pesquisadores que participarem do estudo.

Resposta: Termo de sigilo assinado por todos os pesquisadores que participarem do estudo em anexo. Pendência solucionada.

2) Esclarecer se serão utilizados grupos vulneráveis como sujeitos de pesquisa. Caso positiva a resposta, justificar a utilização de tais grupos tendo em vista o disposto na letra j, do item III.2 da Res. CNS 466/12 que assim dispõe: "III.2) As pesquisas, em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos, deverão observar as seguintes exigências: (...) j) ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser participantes da pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida por meio de participantes com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios aos indivíduos ou grupos

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

vulneráveis.”

Resposta: Participarão da pesquisa crianças e adolescentes, uma vez que a doença base da pesquisa é uma coagulopatia hereditária e as crianças utilizam o tratamento específico (Concentrado de Fator de Von Willebrand ou DDAVP) desde que apresentam o primeiro episódio de sangramento após o nascimento. No caso das crianças até os 06 anos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado pelos pais ou responsáveis. No caso das crianças entre 06 e 12 anos e adolescentes até os 17 anos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado pelo paciente, juntamente com os pais ou responsáveis, após os devidos esclarecimentos de acordo com o entendimento de cada um, em cada faixa etária. Pendência Solucionada.

3) Informar os procedimentos a serem adotados para garantir a confidencialidade dos pacientes, esclarecendo, por exemplo, como eles serão identificados no estudo.

Resposta: A coleta de dados será através do número do prontuário, mas depois serão “agrupados” em seguimentos de quem utilizou para tratamento Concentrado de Fator de Von Willebrand ou DDAVP, bem como quem utilizou o tratamento para uso clínico ou cirúrgico, levando-se em conta as quantidades totais absolutas e relativas de todo o grupo e não de cada paciente individualmente. A base de dados conterá algumas informações médicas, como os dados do diagnóstico, os principais resultados de exames e os tratamentos administrados. Por outro lado, não incluirá dados pessoais, como nome, telefone ou endereço. A identidade será sempre mantida em sigilo. Pendência solucionada.

4) Informar como se dará a divulgação dos resultados.

Resposta: Os registros de participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética brasileiros serão cumpridos no decorrer deste estudo. Na divulgação científica dos resultados o nome de nenhum paciente será mostrado, garantindo sigilo e privacidade. A divulgação dos resultados se dará através de gráficos e/ou tabelas, demonstrando os grupos de pacientes que utilizaram Concentrado de Fator de Von Willebrand ou DDAVP como tratamento, quais as principais indicações de cada um e qual foi o custo para o Ministério da Saúde com esses tratamentos. Tem-se, ainda, a proposta de se elaborar um algoritmo para orientar os prescritores em relação aos possíveis e “mais indicados” tratamentos para os pacientes portadores de Doença de von Willebrand. Pendência Solucionada.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 1.022.462

5) Retirar a menção relativa à utilização do sistema Web porque em virtude do risco de quebra de confidencialidade envolvido o CEP entende não ser conveniente o acesso a ele. Ademais, os dados contidos no sistema podem ser obtidos por meio da análise dos prontuários o que dispensaria a utilização dele.

Resposta: Solicitação atendida e retirada toda a menção relativa à utilização do sistema Web. Pendência solucionada.

6) Os Pesquisadores propõem a dispensa do TCLE, argumentado que seria demasiadamente complicada a obtenção do consentimento eis que o número de sujeitos seria grande e muitos deles sequer retornam ao Hemocentro após tratamento ou realização de procedimento cirúrgico. Contudo, o CEP entende que não é possível a dispensa, a priori, do TCLE devendo a pesquisadora tentar obter o consentimento dos pacientes. Desta forma, deverá apresentar ao CEP TCLE para análise e posterior aprovação. Caso a pesquisadora tente, mas não consiga obter o TCLE de todos, aí sim, poderá solicitar a dispensa do documento mas apenas em relação àqueles com os quais não tenha conseguido contato.

Resposta: Em anexo, conforme solicitado, modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que será utilizado na pesquisa para aprovação pelo CEP. Reitero, entretanto, a solicitação de dispensa de assinatura do TCLE para os pacientes que residem distante do Hemocentro (vários são de cidades do interior do Estado) e não retornaram após procedimentos cirúrgicos ou intercorrências ambulatoriais, mesmo após tentativa de contato pela pesquisadora responsável por este projeto. Pendência parcialmente atendida.

Foram ainda solicitadas em segundo Parecer:

7) Realizar as alterações indicadas no campo "Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória". Quanto ao pedido de dispensa do TCLE, o CEP entende ser pertinente apenas em relação aos pacientes que residem em localidades distantes do Hemocentro e que, após contato, não tenham respondido aos pesquisadores. Contudo, para que se justifique a dispensa, solicita-se que a tentativa de contato seja declarada em documento específico e assinado pela pesquisadora.

Pendência Solucionada.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 1.022.462

8) Excluir da equipe do projeto indicada na Plataforma Brasil, pesquisadores que não participarão da pesquisa. Pendência Solucionada.

9) O CEP aduziu que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá ser elaborado em linguagem acessível conforme o destinatário (Responsável legal e para os sujeitos de pesquisa maiores e capazes). Solicitou também a elaboração de termo de assentimento e, por fim, que os termos apresentem a declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3. Pendência parcialmente atendida.

No terceiro parecer, verificou-se a permanência das seguintes pendências:

10) Com relação ao TCLE e ao Termo de Assentimento verifica-se a não adequação da linguagem ao destinatário.

11) A não indicação dos riscos e benefícios nos referidos instrumentos.

12) Ausência de espaço para rubrica dos signatários na primeira página do TCLE e do TA.

13) Ausência da declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução 466/12.

Em relação às últimas pendências 10 a 13, a pesquisadora respondeu: "Em anexo, conforme solicitado, novo modelo com as alterações solicitadas de termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA) que serão utilizados na pesquisa para aprovação pelo CEP, bem como novo modelo de declaração expressando o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução 466/12."

Avaliação: Em relação à pendência 10 não houve a adequação da linguagem ao destinatário pois o TCLE menciona, por exemplo, as expressões "você" ou "seu prontuário" ao invés de "paciente sob sua responsabilidade" ou prontuário do paciente sob sua responsabilidade". Note-se que o TCLE é assinado pelo responsável legal que não é o sujeito de pesquisa. Portanto, não é ele a pessoa que será submetida ao estudo. Sendo assim, é necessária a adequação da linguagem e, também a identificação do paciente sob responsabilidade daquele que irá assinar o TCLE. Pendência 10 não atendida.

Em relação à pendência 11, a pendência está parcialmente atendida porque embora tenha indicado

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 1.022.462

os benefícios da pesquisa, não houve a adequação dos riscos ao disposto na PB_ Informações Básicas do Projeto que afirma a existência de "risco de quebra de confidencialidade inerente a toda pesquisa envolvendo seres humanos".

Pendência 12: Pendência solucionada.

Pendência 13: Pendência não atendida porque a declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução 466/12 deve estar expressa no TCLE e no TA.

No quarto parecer, constatou-se a manutenção das seguintes pendências: 10,11 e 13. Por fim, na oportunidade, solicitou-se à pesquisadora que:

14) apresentasse declaração de que submeterá ao CEP emenda solicitando a dispensa de TCLE para os participantes em relação aos quais o contato não foi possível.

Diante dos questionamentos, a pesquisadora:

a) Realizou a adequação da linguagem dos termos (TCLE e TA) aos respectivos destinatários. Pendência 10 solucionada.

b) Alterou o disposto na PB_ Informações Básicas do Projeto de forma que nelas fosse incluída a informação concernente aos risco de quebra de confidencialidade inerente a toda pesquisa envolvendo seres humanos. Pendência 11 solucionada.

c) Pendência 13 não atendida porque tanto no TCLE, quanto no TA não consta a declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 da Resolução 466/12. Pendência 13 não solucionada. Contudo, embora não esteja presente no TCLE e no TA, a referida declaração encontra-se em documento apartado, apresentado ao CEP. Diante disso, e por considerar que se trata de mero equívoco formal, o CEP concluiu pela aprovação do projeto de pesquisa, recomendando que a declaração seja inserida nos termos de apresentação obrigatória.

d) Pendência 14 não atendida. Porém, o CEP entende que, embora não haja declaração expressa, a pesquisadora está ciente de que deverá submeter ao CEP emenda solicitando a dispensa de TCLE para os participantes em relação aos quais o contato não foi possível. Sendo assim, não há motivos para a reprovação do projeto.

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br

Continuação do Parecer: 1.022.462

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A linguagem dos termos de assentimento e de consentimento livre e esclarecido está adequada ao destinatário do documento.

Recomendações:

Recomenda-se que as pesquisadoras se submetam ao CEP emenda solicitando a dispensa de TCLE e TA para os participantes em relação aos quais o contato não foi possível.

Recomenda-se que no TCLE seja incluída a declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas no item IV.3, da Resolução CNS 466/12, nos termos de consentimento e de assentimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o CEP conclui pela aprovação do projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELO HORIZONTE, 14 de Abril de 2015

Assinado por:
Tatiana Balaguer Abramo Mendes
(Coordenador)

Endereço: Alameda Ezequiel Dias. 321

Bairro: Santa Efigênia

CEP: 30.130-110

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3768-4587

Fax: (31)3768-4600

E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br