

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

BRUNA MANZUTI REZENDE

DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BAURU

2019

BRUNA MANZUTI REZENDE

DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Andrea Mendes  
Figueiredo.

BAURU

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

R467d	Rezende, Bruna Manzuti Doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura / Bruna Manzuti Rezende. -- 2019. 27f. : il.  Orientador: Prof. <sup>a</sup> Dra. Andrea Mendes Figueiredo  Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP  1. Coagulopatia. 2. Doença de Von Willebrand. 3. Fator de Von Willebrand. I. Figueiredo, Andrea Mendes. II. Título.
-------	---

BRUNA MANZUTI REZENDE

DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Profa: Dra. Andrea Mendes Figueiredo  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa: Dra. Ana Paula Favaro Trombone  
Universidade do Sagrado Coração

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus familiares, em especial meus pais, Marcelo e Marcilene, a meu irmão, Breno, minha avó Lurdes e minha tia Marisa pelo amor, apoio emocional e financeiro, por sempre acreditarem que eu sou capaz de muito e não me deixarem desacreditar no meu potencial, amo vocês.

Agradeço a minha orientadora, Andrea Mendes Figueiredo por todo o suporte e tempo, sem você meu trabalho não seria o que é, sou grata por todo conhecimento, sobre diversos assuntos, transmitidos por você como orientadora, professora e profissional.

Agradeço a Instituição, a coordenadora que sempre se fez presente, ao corpo docente que me preparou de forma teórica, prática, profissional e pessoal ao longo destes anos, e a todos os funcionários ali presentes que de alguma forma contribuíram para o futuro e presente de muitos, como o meu.

Agradeço aos amigos formados durante a minha graduação, vocês são incríveis e tem muito potencial, dividimos muitos dias, muitas coisas e muitas histórias, não serão esquecidos, Ádrika Cristianini, Ananda Glad, Geovana Monteiro, Monique Francese e João e em especial, as duas pessoas que dividiram não só as noites na faculdade, mas todos os dias de alguns anos, Ana Vitória Scarcella e Isabela Gava, quem eu sou hoje tem um pouco de vocês pra sempre, amo vocês.

Agradeço também a uma amiga em especial, Andréia Georges, por me ensinar um pouco do infinito que sabe.

A todos vocês, minha eterna gratidão e amor.

“Muda, que quando a gente muda o mundo muda com a gente, a gente muda o mundo na mudança da mente, e quando a mente muda a gente anda pra frente.”

Gabriel O Pensador

## RESUMO

A doença de Von Willebrand (DVW) é a doença hemorrágica hereditária mais comum conforme dados do Ministério da Saúde, podendo ocorrer 1:100 habitantes, embora seja frequentemente subdiagnosticada devido a diversos fatores como desconhecimento da doença e das suas apresentações clínicas pelos profissionais de saúde, indisponibilidade de testes laboratoriais diagnósticos e dificuldades técnicas para a realização dos mesmos. Descrita pelo médico finlandês, Erik Von Willebrand, em 1926, trata-se de uma coagulopatia decorrente da alteração de um gene do cromossomo XII e tem como característica principal a disfunção quantitativa e qualitativa na glicoproteína denominada “Fator de von Willebrand (FVW)”, a qual ocasiona dois defeitos homeostáticos que promovem distúrbios hemorrágicos. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente sobre a DVW e as alterações ocasionadas na hemostasia, a fim de estudar a doença para maiores esclarecimentos aos profissionais da saúde. Trata-se de um estudo descritivo de revisão da literatura de artigos completos, monografias, dissertações e teses indexadas nas bases de dados Google Acadêmico, MEDLINE, LILACS e SCIELO, através do uso das palavras-chave: coagulopatia, Fator de Von Willebrand, doença de Von Willebrand, no período de 2000 à 2019 e nos idiomas português e inglês. O FVW é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária para formação do tampão plaquetário e por manter níveis plasmáticos adequados do Fator VIII, sendo de extrema importância o diagnóstico quando há uma alteração gênica com a deficiência do mesmo, pois oferece graves riscos ao indivíduo quando subdiagnosticado. O diagnóstico específico da DVW demanda conhecimento técnico dos profissionais de saúde para que o diagnóstico seja específico possibilitando o tratamento eficaz, pois a variedade de tipos e subtipos apresentados pela mesma pode ocasionar falhas no diagnóstico. Sugere-se maiores esclarecimentos aos profissionais de saúde através de educação permanente com médicos Hematologistas para um diagnóstico preciso e confiável.

Palavras-chave: Coagulopatia. Fator de Von Willebrand. Doença de Von Willebrand.

## ABSTRACT

Von Willebrand's disease (DVW) is the most common hereditary hemorrhagic disease according to data from the Ministry of Health. It can occur in 1: 100 inhabitants, although it is often underdiagnosed due to several factors such as lack of knowledge of the disease and its clinical presentations by health professionals, unavailability of diagnostic laboratory tests and technical difficulties to perform them. Described by Finnish physician Erik Von Willebrand in 1926, it is a coagulopathy resulting from the alteration of an XII chromosome gene and its main characteristic is the quantitative and qualitative dysfunction in the glycoprotein called "von Willebrand Factor (VWF)", which causes two homeostatic defects that promote bleeding disorders. The aim of this study was to review the existing literature on VWD and the changes caused in hemostasis, in order to study the disease for further clarification to health professionals. This is a descriptive study of literature review of full articles, monographs, dissertations and theses indexed in Google Scholar, MEDLINE, LILACS and SCIELO databases, using the keywords: coagulopathy, von Willebrand factor, disease Willebrand, from 2000 to 2019 and in the Portuguese and English languages. VWF is essential during blood coagulation because it is responsible for platelet activation for platelet buffer formation and for maintaining adequate plasma levels of Factor VIII. Diagnosis is of major importance when there is a genetic alteration with its deficiency, as it offers serious risks. to the individual when underdiagnosed. The specific diagnosis of DVW requires technical knowledge of health professionals so that the diagnosis is specific, enabling effective treatment, as the variety of types and subtypes presented by it can cause misdiagnosis. Further clarification is suggested to health professionals through ongoing education with Hematologists for accurate and reliable diagnosis.

Keywords: Coagulopathy. Von Willebrand factor. Von Willebrand's disease



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Funções do Fator de Von Willebrand .....	16
Figura 2 – Cascata de coagulação .....	16
Figura 3 – Relação domínios e subtipos da Doença de Von Willebrand.....	17

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da Doença de Von Willebrand.....	19
Quadro 2 – Incidência da Doença de Von Willebrand no Brasil, 2015.....	20
Quadro 3 – Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da DVW.....	23
Quadro 4 – Opções de tratamento nos tipos e subtipos da DVW.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADAMTS13-A	A disintegrin-like and metalloprotease
DDAVP	Desmopressina
DVW	Doença de von Willebrand
FVIII	Fator VIII
FVIII:C	Atividade do fator VIII
FVW	Fator de von Willebrand
FVW:Ag	Antígeno do fator de von Willebrand
FVW:AgII	Propeptídeo do fator de von Willebrand
FVW:CB	Capacidade de ligação do fator de von Willebrand ao colágeno
FVW:RCo	Determinação do coeficiente de Ristocetina
RIPA	Aglutinação plaquetária induzida pela Ristocetina
SUS	Sistema Único de Saúde
TS	Tempo de Sangramento
TTPa	Tempo de Protrombina parcialmente ativada
USC	Universidade do Sagrado Coração

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>13</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	13
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
4.1	O FATOR DE VON WILLEBRAND E A CASCATA DE COAGULAÇÃO .....	15
4.2	CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND.....	17
<b>4.2.1</b>	<b>Tipo 1</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Tipo 2</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Tipo 3</b> .....	<b>19</b>
4.3	EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL .....	20
4.4	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....	221
<b>4.4.1</b>	<b>Testes de Triagem</b> .....	<b>21</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Testes Confirmatórios</b> .....	<b>21</b>
<b>4.4.3</b>	<b>Testes Especiais</b> .....	<b>22</b>
4.5	TRATAMENTO .....	24
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Von Willebrand (DVW) é a doença hemorrágica hereditária mais comum conforme dados do Ministério da Saúde, podendo ocorrer um caso para cada 100 habitantes, embora seja frequentemente sub-diagnosticada devido a diversos fatores como desconhecimento da doença e das suas apresentações clínicas pelos profissionais de saúde, indisponibilidade de testes laboratoriais diagnósticos e dificuldades técnicas para a realização dos mesmos. De acordo com a Federação Mundial de Hemofilia, num total de 315.423 pessoas portadoras de coagulopatias hereditárias, 76.144 são portadoras da DVW com prevalência no Brasil de 8.531 portadores em um total de 209.288.278 brasileiros (LORENZI, 2006; RAPAPORT, 1987; WFH, 2017).

Descrita pelo médico finlandês, Erik Von Willebrand, em 1926, trata-se de uma coagulopatia decorrente da alteração de um gene do cromossomo XII e tem como característica principal a disfunção quantitativa e qualitativa na glicoproteína denominada “Fator de von Willebrand (FVW)”, a qual ocasiona dois defeitos homeostáticos que promovem distúrbios hemorrágicos. Foi descoberta em uma família do Floglo, no arquipélago das ilhas Aland, entre a Suécia e a Finlândia, na qual vários indivíduos foram à óbito por sangramentos excessivos, em ambos os sexos (BARBOSA; CUNHA, 2007; LORENZI, 2006).

É também conhecida como “pseudo-hemofilia A” por ser frequentemente subdiagnosticada e confundida com a Hemofilia A, pelo fato de ambas apresentarem alteração do Fator VIII. A diferença entre as mesmas pode ser constatada através da incidência exclusiva da Hemofilia no sexo masculino com presença do FVW normal, enquanto a Doença de Von Willebrand afeta ambos os sexos e sua característica é a alteração quantitativa ou qualitativa do FVW (SALMOIRAGHI, 2018).

Raramente apresenta a forma adquirida, secundária a doenças malignas principalmente linfo e mieloproliferativas, doenças autoimunes, entre outras. Mais comumente é uma doença genética resultante de mutações no gene que codifica o FVW (BRASIL, 2008).

O FVW exerce duas funções principais de se ligar ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial, e de ligar e transportar o Fator VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma (BRASIL, 2008).

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. Os níveis plasmáticos variam de acordo com o grupo sanguíneo ABO, sendo que indivíduos do grupo O apresentam valores inferiores em relação aos dos grupos não-O, ainda sem causa definida. Podem também variar de acordo com a idade, tendo os recém-nascidos níveis mais elevados, e atingem os valores observados nos adultos ao redor dos 6 meses de idade (MATOS; MAGALHÃES, 2011).

A punção venosa realizada sob condições de estresse e o garroteamento prolongado são também situações associadas à elevação das concentrações do FVW. Como o FVW é reagente de fase aguda, seus níveis plasmáticos estão aumentados em condições inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Por fim, distúrbios tireoideanos também interferem nas concentrações do FVW (antigênica e funcional), de modo a aumentá-las no hipertireoidismo e reduzi-las no hipotireoidismo (JOÃO, 2001).

O tratamento tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente na DVW no caso de manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos, procurando-se corrigir as duas anormalidades hemostáticas de adesão e agregação plaquetária, que necessitam dos multímeros de peso molecular mais elevado, e dos baixos níveis do FVIII, que requerem o FVW como proteína transportadora. Frequentemente, o nível do FVIII é o melhor preditor em caso de hemorragias relacionadas a procedimentos cirúrgicos e em tecidos moles, enquanto que a normalização do TS é um indicador de tratamento adequado para os sangramentos mucosos (BRASIL, 2008).

Embasados na gravidade e subdiagnóstico da Doença de Von Willebrand, justifica-se a importância desta revisão de literatura para o melhor conhecimento dos profissionais de saúde quanto as suas características e diagnóstico.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a literatura existente sobre a Doença de von Willebrand e as alterações ocasionadas na hemostasia, a fim de estudar a doença para maiores esclarecimentos aos profissionais da saúde.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Descrever sobre o Fator de von Willebrand na cascata de coagulação;
- ✓ Descrever sobre a Doença de von Willebrand;
- ✓ Descrever a epidemiologia da doença no Brasil;
- ✓ Descrever sobre os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes;
- ✓ Descrever o tratamento da doença.

### **3 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo descritivo de revisão da literatura de artigos completos, monografias, dissertações e teses indexadas nas bases de dados Google Acadêmico, MEDLINE, LILACS e SCIELO, através do uso das palavras-chave: coagulopatia, fator de von Willebrand, doença de von Willebrand, no período de 2000 à 2019 e nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão foram estabelecidos artigos incompletos e resumos.



## 4 REVISÃO DE LITERATURA

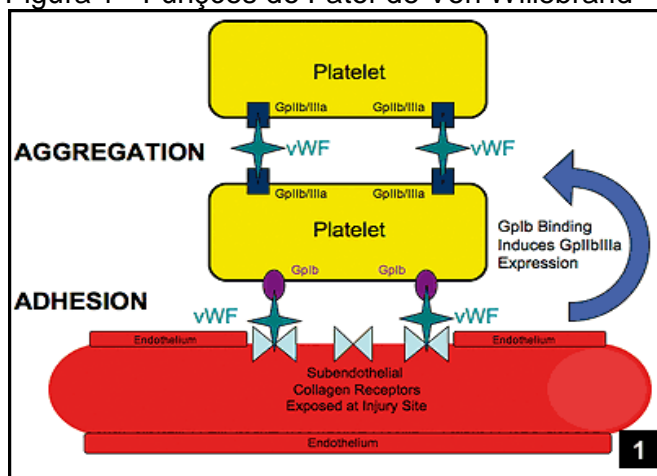
### 4.1 O FATOR DE VON WILLEBRAND E A CASCATA DE COAGULAÇÃO

O Fator de Von Willebrand é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, proveniente de megacariócitos e células endoteliais (nos corpos de WeibelPalade), secretando multímeros no plasma, quando liberados neste, os multímeros são clivados através de uma protease plasmática conhecida como ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloprotease with trombospondin type 1 motifs). Atua na homeostasia primária, na formação do tampão plaquetário, fazendo a conexão entre a plaqueta e colágeno, este fator possui sítios de ligação ao colágeno, receptores plaquetários (Gplb e Gpllb-IIIa) e ao Fator VIII. Também é encontrada em plaquetas, no plasma e na parede de vasos sanguíneos possuindo meia vida de 20 horas (BRASIL, 2008; FLEURY, 2012).

Possui as funções de se ligar ao colágeno exposto presente no subendotélio e nas plaquetas, formando o tampão plaquetário, e se ligar ao Fator VIII, para o estabilizar e proteger contra a degradação proteolítica plasmática (RAPAPORT, 1987).

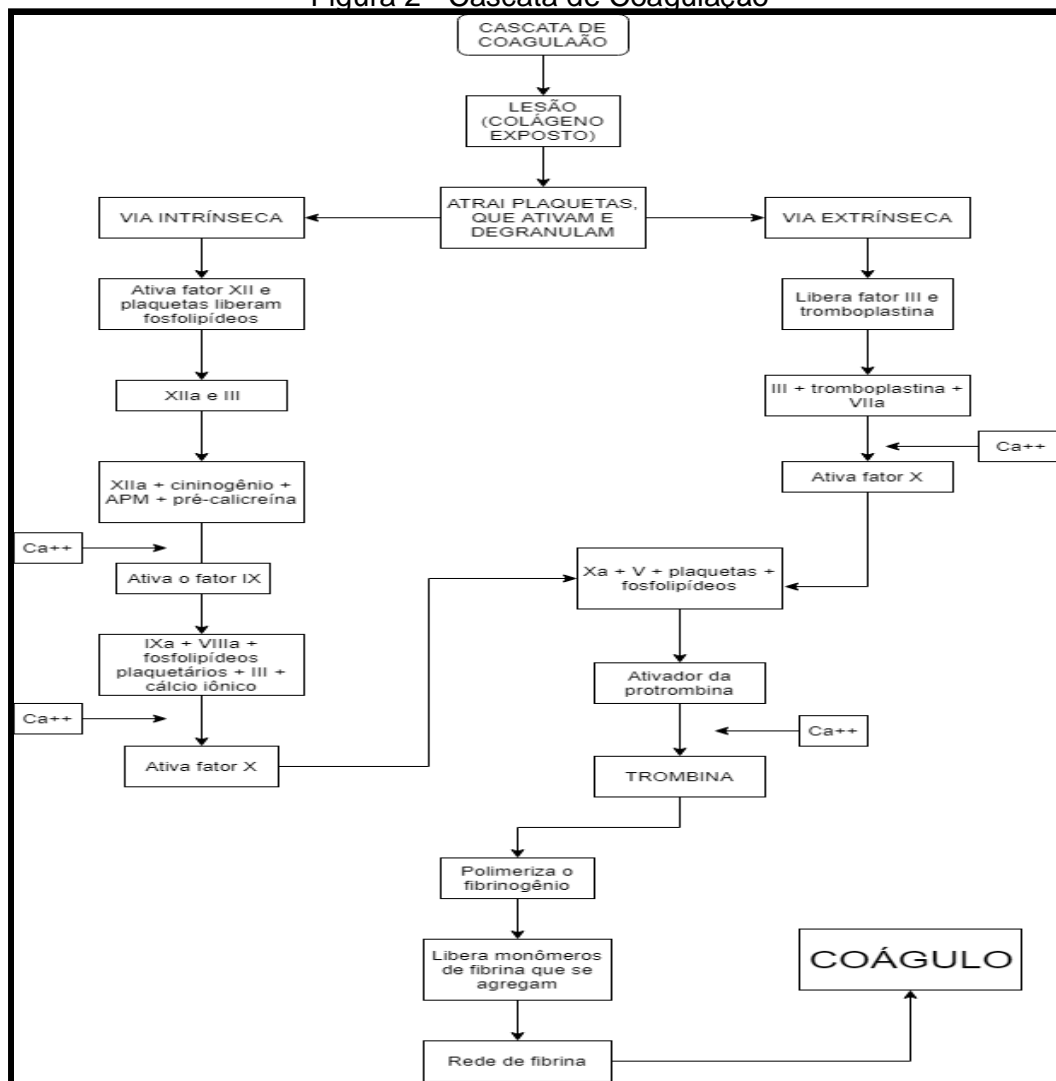
A partir da lesão endotelial, há a exposição do colágeno, que possui Fator de Von Willebrand (VWF), proteína receptora de plaquetas. As plaquetas possuem o complexo Gplb em sua superfície que se liga ao receptor do FVW formando um canal que permite que íons de cálcio entrem na célula, induzindo a expressão dos complexos Gpllb/IIIa plaquetários que se ligam novamente ao fator e recrutam mais plaquetas, formando assim o trombo plaquetário. O Fator de Von Willebrand interage com as plaquetas de duas maneiras, promovendo a adesão destas ao endotélio lesionado e promovendo a agregação de mais plaquetas (LORENZI, 2006).

Figura 1 - Funções do Fator de Von Willebrand



Fonte: (VON WILLEBRAND, 2010).

Figura 2 - Cascata de Coagulação



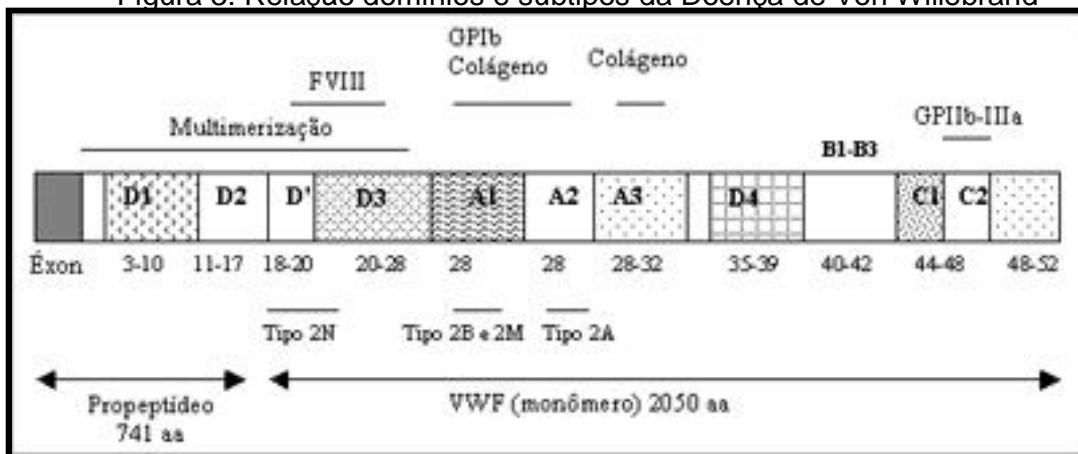
Fonte: Elaborada pela autora.

No plasma, o Fator de Von Willebrand auxilia no processo metastático de tumores, promovendo a ligação deste à plaquetas, formando agregados celulares mais capazes de aderência endotelial comparado com uma outra célula neoplásica. Estudos in vivo demonstraram que anticorpos anti-FVW e anti-plaquetas, além da inibição dos complexos receptores na membrana das plaquetas, diminuem a ocorrência de metástases (ROHSIG *et al.*, 2001).

#### 4.2 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

O gene que codifica o FVW está localizado no braço curto do cromossomo XII, e suas funções são correlacionadas aos domínios, assim como os subtipos da classificação dois. Mutações no domínio A1 causam alteração de transporte dos multímeros, na ligação com colágeno e com Gplb; no A2, a modificação resulta na degradação proteolítica do fator, e o domínio A3, promove ligação deficiente ao colágeno. Os domínios D1, D2, D' e D3 estão relacionados a multimerização no plasma do Fator de Von Willebrand (FLEURY, 2012).

Figura 3: Relação domínios e subtipos da Doença de Von Willebrand



Fonte: (FLEURY, 2012).

A doença é dividida em três tipos, salvo que o tipo 2 possui quatro subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). O tipo 1 e 3 são caracterizados pela diminuição da produção (VWF normal) podendo ser um defeito quantitativo leve ou moderado no caso do tipo

um, ou ser um defeito severo, como no tipo 3. O tipo 2 é resultante de um defeito qualitativo, resultando em uma síntese anormal do FVW (LORENZI,2006).

#### **4.2.1 Tipo 1**

É considerado o tipo mais comum, compreendendo a grande maioria dos portadores deste distúrbio, deve-se a um defeito quantitativo do FVW:Ag (antígeno do Fator de Von Willebrand), podendo variar de leve até a moderada, transmitido geneticamente de forma autossômica dominante com penetração incompleta e expressão variável (JOÃO, 2001). Há indivíduos assintomáticos, podendo não ter conhecimento da doença até o momento de uma necessidade cirúrgica, podendo haver sérios sangramentos, enquanto outros possuem sintomas mais brandos quando comparados com o tipo 3, como sangramento nasal e gengival e tempo de sangramento prolongado em cortes (CANADIAN HEMOPHILIA SOCIETY, 2018).

#### **4.2.2 Tipo 2**

Tem caráter autossômico dominante ou recessivo, possui subdivisões (2A, 2B, 2M e 2N) de acordo com o local que a mutação genética ocorreu, resultando em defeitos qualitativos e funcionais. O tipo 2A possui a mutação relacionada ao domínio A2, reduzindo quantitativamente o antígeno do fator, porém com funções/tamanhos alterados, impedindo uma boa agregação das plaquetas (HOG, [200-?]).

O subtipo 2B possui mutação no domínio A1, alterando o transporte dos multímeros no plasma por conta de uma maior afinidade entre o FVW e o receptor Gplb das plaquetas, promovendo a ligação sem necessidade e removendo constantemente o fator e o receptor da circulação, assim, em condições de lesão, as plaquetas deixam de estar disponíveis, podendo ocorrer plaquetopenia, aumentando o risco hemorrágico (BARBOSA; CUNHA, 2007).

Já o subtipo 2M tem afinidade entre o fator e Gplb reduzidos, apresentando mutação no domínio A1, impedindo a formação de um trombo plaquetário eficiente (CANADIAN HEMOPHILIA SOCIETY, 2018).

Outras mutações podem ser relacionadas aos domínios D' e D3 sendo chamado de Tipo 2N (Normandia), de caráter recessivo, definido pelo impedimento da ligação entre FVW e FVIII, promovendo dificuldades na formação do coágulo de

fibrina, na homeostasia secundária. Devido aos baixos níveis de FVIII sérico, este subtipo da doença é comumente confundido com a Hemofilia A, porém, neste caso, o defeito é no fator de von Willebrand e não relacionado diretamente ao fator VIII (HOG, 200?).

### 4.2.3 Tipo 3

Com incidência de 1:1 000 000 de pessoas, e correspondendo a uma redução quantitativa do antígeno FVW, o Tipo 3 corresponde a um defeito severo ou total que resulta em problemas na formação do coágulo plaquetário, podendo ocasionar hemorragias. Com transmissão de caráter autossômico recessivo, há indivíduos que desenvolveram aloanticorpos contra o FVW devido a inúmeras transfusões, podendo levar o paciente a desenvolver reações alérgicas (reações anafiláticas) ou não responder ao tratamento (BRASIL, 2008).

Quadro 1: Classificação da Doença de Von Willebrand.

<b>Classificação</b>	<b>Característica</b>
Tipo 1	Deficiência quantitativa (síntese diminuída do FVW).
Tipo 2A	Deficiência qualitativa. Redução do FVW:Ag.
Tipo 2B	Deficiência qualitativa. Afinidade entre FVW e Gplb aumentada.
Tipo 2M	Deficiência qualitativa. Afinidade entre FVW e Gplb reduzidos.
Tipo 2N	Deficiência qualitativa na ligação entre FVW e FVIII.
Tipo 3	Deficiência quantitativa (severa ou ausência da síntese de FVW)

Fonte: Elaborada pela autora.

### 4.3 EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

Através de um estudo realizado no ano de 2015, que teve dados de pacientes portadores de coagulopatias hereditárias no Brasil, observou-se que de 22.932 indivíduos que possuíam distúrbios hemorrágicos, 7.220 eram portadores da doença de von Willebrand, correspondendo a 31,48%, sendo 65,91% dos pacientes pertencentes ao sexo feminino e 34,09% do sexo masculino. Quanto a incidência dos tipos e subtipos da DVW, foram constatados: Tipo 1 (71,42%), Subtipo 2A (9,25%), Subtipo 2B (4,31%), Subtipo 2N (2,09%), Subtipo 2M (0,42%) e Tipo 3 (7,92%), sendo a região Sudeste a mais frequente (49,14%) quanto aos números totais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Quadro 2: Incidência da Doença de von Willebrand no Brasil, 2015

<b>REGIÃO</b>	<b>n°/%</b>
Centro-Oeste	346 (4,79%)
Nordeste	1.063 (14,72%)
Norte	447 (6,19%)
Sudeste	3.548 (49,14%)
Sul	1.816 (25,15%)

Fonte: Elaborada pela autora.

## 4.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No diagnóstico laboratorial da DVW a avaliação quantitativa e funcional do FVW e do Fator VIII são essenciais, pois dependendo do nível de alteração alguns exames podem estar dentro da normalidade. É necessário um conjunto de exames laboratoriais com a anamnese detalhada do paciente tendo os testes aplicados subdivididos em três grupos: testes de triagem, testes confirmatórios e testes especiais (BRASIL, 2008).

### 4.4.1 Testes de Triagem

- Tempo de Sangramento (TS): exame pouco sensível e específico, podendo mostrar-se normal ou prolongado em alguns subtipos da doença, como também pode se mostrar anormal em outras patologias que envolvem a hemostasia primária, salientando a necessidade de exclusão de alguns tipos de fármacos que alteram o tempo de hemorragia, como o ácido acetilsalicílico (AAS). O método mais utilizado é o Ivy, por sua maior sensibilidade, medindo o tempo de sangramento após pequena incisão na face anterior do antebraço;
- Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa): avalia a integridade das vias intrínsecas, como o Fator VIII, podendo assim estar normal em indivíduos portadores do distúrbio mas que tenham os níveis plasmáticos do FVIII suficientes;
- Contagem de plaquetas: utilizada para verificação de plaquetopenia, observada em pacientes portadores do subtipo 2B.

Caso os testes de triagem sejam negativos, deve-se dar continuidade ao diagnóstico realizando outros tipos de testes (FLEURY, 2012; REZENDE, 2010).

### 4.4.2 Testes Confirmatórios

- Determinação do Cofator Ristocetina (FVW:RCo): mede a capacidade de agregação plaquetária através do FVW plasmático na presença da ristocetina;

- Antígeno do FVW (FVW:Ag): corresponde a determinação quantitativa deste fator plasmático, através de imunoenaios, como ELISA, lembrando a correlação existente entre o grupo sanguíneo ABO e os níveis plasmáticos do fator;
- Capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB): através de ensaios de ligação é observada a capacidade do FVW de se ligar ao colágeno, quando este exposto em lesões, promovendo o início da hemostasia primária;
- Atividade do fator VIII (FVIII:C): realizada inicialmente na avaliação, tendo em vista a função carreadora do fator de von Willebrand sobre o Fator VIII. (MOTTO et al., 2015; ROBERTS, FLOOD, 2015).

#### **4.4.3 Testes Especiais**

- Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA): realizada através de duas formas, em uma é adicionada concentrações progressivamente maiores de ristocetina ao plasma rico em plaquetas do paciente, para visualização e determinação da menor concentração que ocorre agregação plaquetária. Na outra forma, é adicionada ristocetina em concentrações 1,2 e 0,6mg/dl, para observação da tendência da resposta agregante exagerada, como ocorre no subtipo 2B;
- Padrão multimérico do FVW: consiste na migração dos diferentes multímeros do fator através da eletroforese em gel, auxiliando na diferenciação dos subtipos da doença;
- Aglutinação plaquetária induzida pela Botrocetina: realizada através da utilização da coaglutinina Botrocetina, obtida através do veneno da cobra *Bothrops* (jararaca), que tem finalidade de promover aglutinação plaquetária.
- Dosagem do FVW intraplaquetário: Propeptídeo do FVW (FVW:AgII) é quantificado por conta da síntese de propeptídeo ter a proporção 1:1 em relação a síntese de monômeros do FVW (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; ROBERTS, FLOOD, 2015; NOVELLO, 1995).



Quadro 3: Exames Laboratoriais utilizados no diagnóstico da DVW

<b>Testes de triagem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo de sangramento (TS)</li> <li>• Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)</li> <li>• Contagem plaquetária</li> </ul>
<b>Testes confirmatórios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atividade do fator VIII (FVIII:C)</li> <li>• Antígeno do fator von Willebrand (FVW:Ag)</li> <li>• Atividade de co-fator de ristocetina (FVW:RCo)</li> <li>• Capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB)</li> </ul>
<b>Testes especiais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA)</li> <li>• Padrão multimérico do FVW</li> <li>• Aglutinação plaquetária induzida pela botrocetina</li> <li>• FVW intraplaquetário</li> <li>• Propeptídeo do FVW (FVW:AgII)</li> <li>• Subunidades do FVW</li> </ul>

Fonte: Adaptado da tabela do SIA/SUS, 2008.

#### 4.5 TRATAMENTO

O tratamento da doença se faz pela correção do FVW, ocasionando o aumento da concentração e atividade no plasma e aumento consequente da atividade do FVIII, o qual é obtido com o uso do medicamento Desmopressina ou pela infusão de concentrados de FVIII contendo FVW. Para o tratamento antifibrinolítico que pode ser utilizado em situações e tratamentos cirúrgicos, utiliza-se o selante de fibrina que inibe a ação fibrinolítica das enzimas salivares (BARBOSA et al., 2007; REZENDE, 2010).

A desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou DDAVP) é um medicamento sintético análogo a Vasopressina, sendo administrado via subcutânea, intravenosa ou intranasal. Tem função de elevar temporariamente os níveis plasmáticos de FVW através da indução da secreção destes pelos corpos de Weibel-Palade presentes nas células endoteliais. Após o período de 30 à 60 minutos da administração, a atividade do FVW e FVIII aumentam significativamente (de três a cinco vezes) com duração de oito a dez horas. É recomendado o uso aos pacientes portadores do Tipo 1 da doença, e não recomendada aos portadores do Subtipo 2B devido ao alto risco de potenciação de trombocitopenia, sendo indicado para pacientes não responsivos ao tratamento com DDAVP. O concentrado de FVIII é derivado do plasma com pureza intermediária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Quadro 4: Opções de tratamento nos tipos e subtipos da DVW

TIPOS	TRATAMENTO	TRATAMENTO ALTERNATIVO
<b>1</b>	Desmopressina	Antifibrinolíticos, estrógenos
<b>2A/ 2B</b>	Concentrado de FVIII/FVW	Antifibrinolíticos, estrógenos
<b>2M /2N</b>	Desmopressina	Antifibrinolíticos, estrógenos, concentrados de FVIII/FVW
<b>3</b>	Concentrado de FVIII/FVW	Desmopressina, concentrados plaquetários, antifibrinolíticos, estrógenos

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2008

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O FVW é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária para formação do tampão plaquetário e por manter níveis plasmáticos adequados do Fator VIII, sendo de extrema importância o diagnóstico quando há uma alteração gênica com a deficiência do mesmo, pois oferece graves riscos ao indivíduo quando subdiagnosticado. O diagnóstico específico da DVW demanda conhecimento técnico dos profissionais de saúde para que o diagnóstico seja específico possibilitando o tratamento eficaz, pois a variedade de tipos e subtipos apresentados pela mesma pode ocasionar falhas no diagnóstico. Sugere-se maiores esclarecimentos aos profissionais de saúde através de educação permanente com médicos Hematologistas para um diagnóstico preciso e confiável.

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, Fabiano; CUNHA, Rafael; BARBOSA, Luciano. Doença de von Willebrand e anestesia, vol.57. Campinas, 2007.
- CAVALCANTI, Josenildo; BRANDÃO, José; LIMA, Magaly. Aspectos fisiopatológicos da doença de von Willebrand. 2018.
- HEMOPHILIA OF GEORGIA. Types of von Willebrand disease. *In: hog.org*. Sandy Springs, [201-?]. Disponível em: <https://www.hog.org/handbook/article/1/7/types-of-von-willebrand-disease>. Acesso em: 5 ago. 2019.
- JOÃO, Cristina. Doença de von Willebrand. *Revista Medicina Interna*, v.08, n.1, 2001
- LORENZI, Therezinha F. **Manual de Hematologia propedêutica e clínica**. 4. e. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2006.
- MATOS, Ronaldo; MAGALHÃES, Sérgio. Doença de Von Willebrand. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*. v. 1. N. 2, 2011, p.17-20. Acesso em: 14 de agosto de 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Von Willebrand. Brasília, DF, Brasil, 2008.
- MOTTO, David; PAOLA, Jorge; NG, Christopher. Diagnostic approach to von Willebrand disease. **The American Society of Hematology**. **23, Feb, 2015**.
- NOVELLO, José Camillo. **Purificação e caracterização de uma proteína (SIII-2rp) do veneno de *Bothrops alternatus* que se liga ao fator de von Willebrand (vWF)**. 1995. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1995.  
[http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/313985/1/Novello\\_JoseCamillo\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/313985/1/Novello_JoseCamillo_D.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil**: 2015. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil\\_coagulopatias\\_hereditarias\\_brasil\\_2015.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf). Acesso em: 12 set. 2019.
- RAPAPORT, Samuel. **Hematologia introdução**. 2.ed. São Paulo: Roca, 1990.
- ROHSIG, L.M. *et al*. Von Willebrand factor antigen levels in plasma of patients with malignant breast disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto , v. 34, n. 9, p. 1125-1129, set. 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2001000900004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2001000900004&lng=en&nrm=iso). Acesso em:

REZENDE, S. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 20, n. 4, p. 534-553, 2010.

ROBERTS, J.C.; FLOOD, V. H. Laboratory diagnosis of von Willebrand. The American Society of Hematology. May, 2015.

SALMOIRAGHI, Carolina. Doenças hemorrágicas. Campinas, 2018. Disponível em <<https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/doencas-hemorragicas/>>. Acesso em: 28 de ago. de 2019.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Annual Global Survey: All Bleeding Disorders in 2017. Montreal, Québec, 2017.

VON WILLEBRAND. *In*: Medlibes: Online Medical Library. [S.l.: s.n.], 2010. Disponível em: <http://medlibes.com/entry/von-willebrands-disease>. Acesso em: 12 set. 2019.