



## DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA DOENÇA HEREDITÁRIA QUE AFETA A COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

MARIANNE CAMPOS PEIXOTO MEDEIROS

### RESUMO

A doença de Von Willebrand é um distúrbio hemorrágico mais comum decorrente de disfunção qualitativa ou quantitativa do fator de Von Willebrand, pode ser adquirida ou congênita. É frequentemente subdiagnosticada por profissionais de saúde devido ao desconhecimento de suas apresentações clínicas, indisponibilidade de testes laboratoriais específicos ou dificuldades técnicas para a realização desses testes. Com base na gravidade e subdiagnóstico da doença de Von Willebrand, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente para descrever a doença e os exames laboratoriais para o diagnóstico das alterações ocasionadas na hemostasia. Trata-se de um estudo descritivo de uma revisão da literatura de artigos completos nas bases de dados MANUAL MSD, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO, no período entre 2012 a 2019, e artigos relevantes no ano de 2001, nos idiomas português e inglês. O fator de Von Willebrand é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária, pela formação do tampão plaquetário e por manter níveis plasmáticos adequados do fator VIII. O diagnóstico da doença de Von Willebrand é de extrema importância, pois ela oferece graves riscos aos indivíduos quando subdiagnosticada, esse diagnóstico requer conhecimento técnico dos profissionais de saúde para o correto tratamento, pois a variedade de tipos e subtipos que apresentam pode ocasionar falhas.

**Palavras-chave:** Fator de Von Willebrand; doença de Von Willebrand; hemostasia; coagulação sanguínea; diagnóstico laboratorial.

### 1 INTRODUÇÃO

A doença de Von Willebrand, também conhecida como DVW, é uma condição que afeta a produção de proteína chamada fator Von Willebrand, que é essencial para o processo de coagulação, quando ele é produzido em baixa quantidade ou não é produzido pelo organismo, pode causar uma série de problemas, como por exemplo, a disfunção plaquetária, que causa sangramento excessivo. É uma doença hereditária, por isso é comum que vários membros da mesma família apresentem esse problema. (DOENÇA DE VON WILLEBRAND - HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA - MANUAIS MSD) A doença de Von Willebrand pode ser facilmente confundida com a hemofilia A, pois ambas apresentam alteração do fator VIII, a diferenciação é feita através da hemofilia ter maior incidência em pessoas do sexo masculino, com o fator de Von Willebrand, já a doença de Von Willebrand afeta ambos os sexos e apresenta alteração quantitativa ou qualitativa, raramente apresenta a forma adquirida secundária as doenças malignas, como as doenças autoimunes, alguns tipos de câncer, entre outros. (BRASIL, 2012; SALMOIRAGHI, 2018)

O fator de Von Willebrand está presente no plasma, plaquetas e nas paredes dos vasos sanguíneos, as plaquetas são células que circulam na corrente sanguínea e ajuda o sangue a

coagular, quando o fator de Von Willebrand está faltando ou é defeituoso, as plaquetas não conseguem se aderir a parede dos vasos sanguíneos, causando a hemorragia. O sangue normalmente tem em média 140.000 a 440.000 de plaquetas por microlitro de sangue, quando cai para uma quantidade menor que 50.000 de plaquetas por microlitro de sangue pode ocorrer hemorragia, mesmo com lesões pequenas, o risco mais grave de hemorragia é quando a contagem de plaquetas cai para uma quantidade inferior a 20.000 de plaquetas por microlitro de sangue, podendo ocorrer hemorragias mesmo sem nenhuma lesão reconhecida. (DOENÇA DE VON WILLEBRAND – DISTURBIOS DO SANGUE - MANUAL MSD)

O fator de Von Willebrand promove a fase da adesão plaquetária da hemostasia por meio da ligação com um receptor na superfície da membrana das plaquetas, quem faz essa ligação são as glicoproteínas Ib/IX, que liga as plaquetas a parede dos vasos. O fator de Von Willebrand também é sintetizado e secretado pelo endotélio vascular para formar parte da matriz perivascular. (DOENÇA DE VON WILLEBRAND - HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA - MANUAIS MSD)

O tratamento da doença tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente na doença de Von Willebrand em casos de manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos, com o intuito de corrigir as duas anormalidades hemostáticas de adesão e agregação plaquetária, que necessitam dos multímeros de peso molecular mais elevados, além dos baixos níveis do fator VIII, que requerem o fator de Von Willebrand como proteína transportadora. Frequentemente, o melhor preditor em caso de hemorragias relacionadas a procedimentos cirúrgicos e em tecidos moles está no nível do fator VIII. (BRASIL, 2012)

A principal causa da doença de Von Willebrand é a genética, a doença é causada por um defeito que faz com que o fator de Von Willebrand não seja produzido perfeitamente pelo corpo, em alguns casos raros a doença pode ser adquirida pelo organismo, por exemplo, pessoas com certos tipos de câncer ou doença autoimune, uma condição em que seu próprio organismo começa a atacar as células normais do fator de Von Willebrand que são produzidas. Pessoas cardíacas ou oncológicas também podem desenvolver a doença como uma condição da sua doença primária. (DOENÇA DE VON WILLEBRAND - HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA - MANUAIS MSD)

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Para iniciar uma pesquisa bibliográfica é necessário ter um objetivo claro do que vai pesquisar. As pesquisas bibliográficas são feitas através de um assunto, autor, veículos, períodos de tempos e combinações entre eles por palavras chaves é feita diversas buscas em bancos de dados, procurando por um artigo que contenham essas palavras antes de expor detalhadamente o conteúdo desses artigos.

Este trabalho refere-se a um estudo descritivo de revisão de literatura realizado com palavras-chaves. Os dados apresentados são de publicações nas bases de dados MANUAL MSD, PUBMED e GOOGLE ACADÊMICO. Para a seleção dos artigos científicos, os critérios de inclusão foram referentes ao ano de 2012 a 2019, e artigos relevante no ano de 2001. Os critérios de exclusão para a pesquisa foram artigos que não que não continham dados sobre o tema abordado.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O fator de Von Willebrand atua na hemostasia primária e na formação do tampão plaquetário, realizando a conexão entre a plaqueta e o colágeno, durante a hemostasia primária como processo inicial das fibrilas do colágeno do subendotélio do vaso lesado pelo

complexo glicoproteico, presente em receptores da superfície plaquetária. No plasma o fator de Von Willebrand auxilia no processo de metástase do tumor promovendo a ligação desse as plaquetas, formando agregados celulares com mais capacidade de aderência endotelial quando comparado com outras células neoplásicas.

A doença de Von Willebrand é classificada em três tipos, o tipo 2 possui quatro subtipos (2A, 2B, 2M, 2N)

- Tipo 1: Deficiência quantitativa do fator de Von Willebrand, é a forma mais comum e é uma doença autossômica dominante, ou seja, o indivíduo produz o fator de Von Willebrand em pequenas quantidades, pode variar de forma leve a moderada. Os indivíduos podem ser assintomáticos, até o momento de alguma necessidade cirúrgica com ocorrência de vários sangramentos.
- Tipo 2: Deficiência qualitativa na síntese do fator de Von Willebrand, pode resultar em várias anomalias genéticas, é um distúrbio autossômico dominante, a proteína vem com defeitos que fazem com que elas não funcionem corretamente. Tem quatro subtipos (2A, 2B, 2M, 2N). Subtipo 2A: Reduz quantitativamente o antígeno do fator de Von Willebrand, porém com funções e tamanhos alterados. Subtipo 2B: Promove a ligação sem necessidade e remove constantemente o fator e o receptor da circulação, levando a ocorrência de plaquetopenia e aumento do risco hemorrágico. Subtipo 2M: Impede a formação de um trombo plaquetário eficiente. Subtipo 2N: Promove dificuldades na formação do coágulo de fibrina, localizado na homeostasia secundária, é facilmente confundido com a hemofilia A.
- Tipo 3: Distúrbio autossômico recessivo raro, homozigotos não tem fator de Von Willebrand detectável.

No quadro 1, estão descritos resumidamente os tipos e suas principais características.

Quadro 1- Classificação e características da doença de Von Willebrand.

Classificação	Características
Tipo 1	Deficiência quantitativa, pode ser transmitido geneticamente de forma autossômica dominante
Tipo 2A	Deficiência qualitativa, reduz quantitativamente o antígeno do fator, porém com funções alteradas
Tipo 2B	Deficiência qualitativa, remove constantemente o fator e o receptor da circulação
Tipo 2M	Deficiência qualitativa, impede a formação de um trombo plaquetário eficiente
Tipo 2N	Deficiência qualitativa, dificuldade na formação do coágulo de fibrina
Tipo 3	Deficiência quantitativa, ausência da síntese do fator de von willebrand

Fonte: elaborada pela autora

As manifestações hemorrágicas são leves a moderada na doença de Von Willebrand, entre os principais sintomas da doença de Von Willebrand:

- Facilidade em apresentar hematomas
- Hemorragia nasal com frequência
- Sangramentos que não cessam com facilidade
- Presença de sangue na urina

- Presença de sangue nas fezes
- Sangramento pelo estômago
- Sangramento pelo intestino
- Aumento do volume menstrual
- Sangramento anormal após procedimentos cirúrgicos (extração de dente, cirurgias não invasivas)

Por outro lado, gravidez, infecção, inflamação podem estimular o corpo a aumentar a produção do fator de Von Willebrand e melhora temporariamente a capacidade das plaquetas se aderirem as paredes dos vasos sanguíneos e parar a hemorragia.

Não existe cura para a doença de Von Willebrand, mas existem tratamentos que ajudam a aliviar os sintomas, que envolve uso de medicamento que ajudam a coagulação do corpo a acontecer de forma correta, indivíduos com a doença de Von Willebrand só devem ser tratados se houver sangramento ativo ou se forem submetidas a algum procedimento invasivo.

#### 4 CONCLUSÃO

O fator de Von Willebrand é essencial durante a coagulação sanguínea pois é responsável pela ativação plaquetária, induzindo a formação do tampão plaquetário e a manutenção de níveis plasmáticos adequados do fator VIII. Desse modo, um diagnóstico minucioso da doença de Von Willebrand é de extrema importância, mas quando realizado de maneira deficiente, pode oferecer graves riscos ao paciente.

Para tal, faz-se necessário maior conhecimento técnico pelos profissionais da saúde para que a análise seja específica e possibilite um tratamento eficaz, visto que a variedade de tipos e subtipos apresentados pela doença pode levar a falhas no resultado. Sugere-se a educação permanente sobre o assunto para esses profissionais por médicos hematologistas, para assim evitar o subdiagnóstico e proporcionar maior precisão no cuidado com o paciente.

#### REFERÊNCIAS

<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/trombocitopenia-e-disfun%C3%A7%C3%A3o-plaquet%C3%A1ria/doen%C3%A7a-de-von-willebrand>

Doença de von Willebrand - Distúrbios do sangue - Manual MSD Versão Saúde para a Família (msdmanuals.com)

Cooper, S., & Takemoto, C. (2014). Von Willebrand Disease. *Pediatrics in Review*, 35(3), 136–137.

Untitled-1 (spmi.pt)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Von Wille-brand. Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil. Brasília, DF, 2015. <https://revistas.unisagrado.edu.br/index.php/salusvita/article/view/176>