



ABORDAGEM DOS EXAMES REALIZADOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DANIELLY SILVA DE MELO; MARCOS LIMA ALMEIDA; MATEUS LIMA ALMEIDA

RESUMO

Introdução: A Doença de von Willebrand (DvW) é uma desordem genética autossômica dominante resultante de mutações no gene do cromossomo 12, levando a disfunção plaquetária devido à deficiência quantitativa ou qualitativa do fator de von Willebrand (vWF). Este fator desempenha um papel crucial na hemostasia, sintetizado em células endoteliais e megacariócitos, armazenado em plaquetas e plasma, e envolvido na ligação plaquetária a locais de lesão vascular. **Objetivos:** Este estudo visa abordar a gravidade e as formas fenotípicas da DvW, destacando a importância dos exames laboratoriais no diagnóstico. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, a pesquisa abrangeu bases como PubMed, Scielo, Web of Science e Lilacs, com palavras-chaves como "doenças hematológicas", "fator de Von Willebrand" e "diagnóstico laboratorial". **Resultados e Discussão:** Dos 12 artigos incluídos (2014-2023), a DvW demonstrou prevalência de 1 em 1.000 pessoas, sendo o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum. As formas fenotípicas incluem tipo 1 (deficiência quantitativa parcial) e tipo 2 (defeitos qualitativos) com variantes como 2A, 2B, 2N e 2M. Os sintomas da DvW abrangem sangramento mucocutâneo, epistaxe e menorragia, sendo esta última uma morbidade significativa, enquanto a classificação ISTH-BAT avalia a gravidade dos sintomas de sangramento. A pesquisa destaca a importância dos exames laboratoriais, como PFA 100, TP, APTT, FVIII:C, VWF: Ag, VWF: RCo e VWF: CB, no diagnóstico. **Conclusão:** Ressalta a necessidade de diagnóstico rigoroso devido à gravidade da DvW, enfatizando a importância da atuação do analista clínico e equipe de saúde. Sugere uma abordagem multidisciplinar, educação continuada para profissionais de saúde e a combinação de testes funcionais, como VWF: RCo e VWF: CB, como contribuição para um diagnóstico mais preciso e melhor caracterização da DvW.

Palavras-chave: doenças hematológicas; Fator de Von Willebrand; diagnóstico laboratorial.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de von Willebrand (DvW) é uma desordem genética, que tem caráter autossômico dominante, devido a mutações no gene localizado no braço curto do cromossomo 12. É considerada uma doença com disfunção plaquetária, causada pela deficiência quantitativa ou qualitativa do fator de von Willebrand (vWF), o que leva a tendência maior ao sangramento. O vWF é caracterizado como uma glicoproteína que desempenha papel fundamental na hemostasia, sendo então sintetizado nas células endoteliais e megacariócitos presente no plasma e nas plaquetas onde a molécula é armazenada em grânulos α ou organelas específicas chamadas corpos de Weibel-Palade (CASTAMAN; LINARI, 2017).

O vWF tem papel na ligação das plaquetas aos locais de lesão do vaso por meio de locais de ligação ao colágeno e à glicoproteína plaquetária Ib α (GPIb α). Isso ajudará na formação de uma ponte que permite a aderência das plaquetas, formando um tampão plaquetário na superfície endotelial danificada. Além disso, GPIb α plaquetária ligada ao vWF por meio do domínio A1 do vWF e através dos domínios A1 e A3, se liga aos colágenos vasculares. Outro papel é de ligar vWF-FVIII e transportar o fator VIII circulante, protegendo-o da degradação proteolítica, tornando-o mais estável (ROBERTS; FLOOD, 2015).

A DvW têm uma prevalência relatada de aproximadamente 1 em 1.000 pessoas, é considerada o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, mas além de herdado, essa doença pode ser adquirida. As formas fenotípicas herdadas da doença de Von Willebrand são do tipo 1, é caracterizada por ser uma doença autossômica dominante (DA), apresentando uma deficiência quantitativa parcial do fator de von Willebrand. O tipo 2 é uma doença autossômica dominante causada por defeitos qualitativos no fator de von Willebrand. Possui quatro subtipos (2A-AD ou AR, 2B-AD, 2N-AR, 2M-AD), sendo a mais comum, a variante 2A (ROBERTS; FLOOD, 2015; SABIH; BABIKER, 2020).

A característica clínica predominante na Doença de von Willebrand é o sangramento mucocutâneo, que é caracterizado pela presença de epistaxe, menorragia, sangramento gastrointestinal, hematomas, na qual são manifestações comuns em indivíduos com vWD. Uma das morbidades mais significativas da vWD é a menorragia, diagnosticada durante a menarca em muitas mulheres jovens. O sangramento clínico da vWD pode variar quando associado a traumas, procedimentos cirúrgicos, atividades leve ou até mesmo espontâneo. É válido ressaltar que o sangramento na vWD tipo 3 pode manifestar de forma semelhante na Hemofilia A ou B com hemartrose significativa e hematomas musculares devido a baixos níveis plasmático do fator VIII de coagulação (SCHINCO et al, 2018; NG; MOTTO; PAOLA, 2015).

Devido a gravidade da DvW, houve-se a necessidade de descrever pontos importantes sobre a doença, os exames laboratoriais, que podem ser utilizados no diagnóstico das alterações ocasionadas na hemostasia, então o objetivo dessa pesquisa é abordar o princípio dos exames iniciais e exames específicos realizados para o diagnóstico da doença de von Willebrand, destacar sua importância na realização e interpretação a fim de proporcionar melhorar o acompanhamento dos pacientes portadores da condição clínica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, Web of Science e Lilacs. Para o levantamento foram usadas as palavras-chaves indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde: “doenças hematológicas”, “doença de von Willebrand”; “Fator de Von Willebrand”; “diagnóstico laboratorial”. Realizou-se a busca de artigos, na qual foram incluídos estudos entre os anos de 2014 e 2023, foram excluídos os que fugiam da temática em questão norteadora e fora do recorte temporal, restando 12 artigos para discutir.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o diagnóstico e a classificação da Doença de von Willebrand requer uma série de testes laboratoriais, o uso de Ferramentas de Avaliação de Sangramento, que através de abordagens específicas podem melhorar a detecção desse distúrbio, bem como a caracterização e tipagem adequada nos pacientes (REZENDE; FIGUEIREDO, 2021). Alguns fatores são cruciais que auxilia na possibilidade de um diagnóstico clínico, como observado no quadro 1.

Quadro 1. Fatores que auxilia na possibilidade do diagnóstico clínico na DvW.

Histórico pessoal de sangramento
Histórico familiar positivo para sangramento e / ou diagnóstico de DvW
Testes laboratoriais que detectem anomalias qualitativas ou quantitativas no FvW

Fonte: Adaptado de BOWMAN; JAMES, 2017.

Para melhor avaliação dos sintomas de sangramento no diagnóstico de distúrbios hemorrágicos, a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) criou um questionário abrangente (ISTH-BAT) para ser usado na clínica do paciente. São ferramentas de avaliação de sangramento (BATs) estruturados no formato de questionário com objetivo de ajudar os médicos na coleta de dados realizando uma anamnese buscando todo o histórico de sintomas de sangramento e obter dados da gravidade, duração e necessidade de tratamento desses sintomas hemorrágicos (CASTAMAN; GOODEVE; EIKENBOOM, 2014).

O escore de sangramento é o resultado da soma da gravidade de todos os sintomas de sangramento e são classificados de acordo com uma escala. Então de acordo com a classificação ISTH-BAT, o escore normal é 0-3 para homens adultos, 0-5 para mulheres adultas e 0-2 para crianças. Para distúrbios hemorrágicos incluindo vWF, um escore positivo ou anormal seria ≥ 4 para homens, ≥ 6 para mulheres e ≥ 3 para crianças. Sabe-se que pacientes podem apresentar níveis baixos de vWF, sem a ocorrência de sintomas de sangramento, o que determina que estes não podem ser diagnosticados com Doença de Von Willebrand, no entanto, não é indicado com a doença quando nível baixo de vWF sozinho não indica doença, mas indica um fator de risco para sangramento (KEESLER; FLOOD, 2017).

Para triagem de defeitos na hemostasia pode ser realizado testes para verificação do tempo de fechamento do analisador de função plaquetária (PFA 100), tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT). Geralmente é observado o PFA 100 prolongado em distúrbios graves da função plaquetária e em DVW grave, mas não é detectado em todas as formas da DVW. Sabe-se que, quando o TP estiver normal no VWF, no entanto o APTT pode estar prolongado, isso pode ser devido a nível reduzido presente do FVIII. Todavia, esse teste não é significativo para o diagnóstico, devido nas formas leves da Doença de Von Willebrand ter os níveis normais do FVIII no teste APTT. Por conta disso, avaliação dos testes destacados posteriormente são necessários realizar independentemente de resultados normais na triagem de hemostasia (BRASIL, 2016).

Os testes laboratoriais utilizados incluem a medição da atividade coagulante plasmática do FVIII (FVIII:C), na avaliação do nível de proteína VWF usando o antígeno VWF (VWF: Ag), bem como em ensaios que medem a atividade do VWF, principalmente as atividades da glicoproteína plaquetária GPIb α e de ligação ao colágeno (VWF: CB). Na tabela 1, enfatiza o princípio de cada teste específico utilizado no diagnóstico laboratorial da Doença de Von Willebrand (LAFFAN et al., 2014).

Tabela 1. Princípio dos testes específicos empregados no diagnóstico laboratorial da Doença de Von Willebrand.

Título	Autor e Ano	Princípio do teste
Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias	(BRASIL, 2016).	O ensaio FVIII é medido utilizando o ensaio de coagulação, na qual mede a capacidade de um plasma com várias diluições, sendo utilizado para corrigir o tempo de tromboplastina parcial ativada de

Hereditárias e Plaquetopatias		um plasma com deficiência de fator VIII. Muito embora o FVIII tenha um media vida regulada pelo VWF e seja constantemente reduzida na VWD, os níveis de FVIII na VWD podem ser normais.
Doença de Von Willebrand	(FLEURY, 2024).	A verificação dos níveis plasmáticos do antígeno VWF: Ag pode ser realizado por vários ensaios, dentro os quais pode destacar o ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA), método turbidimétrico utilizando esferas de látex. É válido ressaltar que quando o antígeno está presente no plasma, se ligará ao anticorpo VWF presente na placa de microtitulação no ensaio de ELISA ou às partículas de látex no imunoturbidimétrico, e então o VWF é quantificado com base na ligação antígeno/anticorpo, mas não avalia a funcionalidade da proteína.
Aspectos laboratoriais da doença de von Willebrand: repertório de testes e opções de ensaios de atividade e análise genética	(CASTAMAN; HILLARP; GOODEVE, 2014).	O ensaio de cofator de ristocetina VWF é um ensaio de aglutinação no qual o plasma dos pacientes é adicionado às plaquetas de controle fixas lavadas na presença de ristocetina e a extensão da aglutinação é medida. Esse teste tem como finalidade investigar a ligação do VWF com o receptor (GP1b α), na qual a Ristocetina é um antibiótico utilizado no ensaio para promover a interação do VWF- GP1b α , sendo essa capacidade de interação a maneira mais específica para detectar a doença de Von Willebrand. Sabe-se que esse ensaio VWF: RCo tem limitações quanto ao seu uso, seja na execução, possui baixa precisão e sensibilidade quando seus protocolos são baseados na agregometria das plaquetas.
Questões atuais no diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand	(KEESLER; FLOOD, 2017).	Ligação do colágeno (vWF:CB) tem a finalidade de mensurar a funcionalidade do vWF, no qual essa interação (vWF:CB) é proporcional a ligação vWF: Ag, sendo a razão desses dois tipos de ligação, pode ajuda a diferenciar os tipos 1 e 2 de vWD. Se o vWF: Ag e o VWF: CB for baixo em proporção vWF: CB / vWF: Ag, cerca de 1, o paciente provavelmente não terá um defeito de ligação ao colágeno. Já quando o vWF: CB é diminuído de forma desproporcional ao vWF: Ag (relação vWF: CB / vWF: Ag <0,6) expressa uma falha de interação ao colágeno (tipo 2M) e / ou de uma falha multímera tanto no tipo 2A quanto no tipo 2B. Trata-se de um método importante para discriminar entre a DvW tipo 2N e a hemofilia A.

Fonte: Autoria Própria, 2024.

A variabilidade da vWD requer a realização de múltiplos testes de diagnóstico. Quando há confirmação da vWD, os testes podem classificar a doença em tipo 1, 2 (A, B, M ou N) ou 3 do vWD. Alguns ensaios adicionais podem ajudar na identificação do mecanismo patológico

por trás das disfunções já vistas ou pode ter importância na escolha do tratamento (JONG; EIKENBOOM, 2016). Dados recentes indicam que a utilização combinada dos dois testes funcionais (VWF:RCo e VWF:CB) pode contribuir para um diagnóstico mais preciso e melhor caracterização da DvW, por permitir a detecção de variantes funcionais distintas (FLEURY, 2023).

4 CONCLUSÃO

Na coagulação sanguínea, o Fator de Von Willebrand tem um papel relevante na ativação das plaquetas, induzindo a formação do tampão plaquetário e atuando na manutenção de níveis plasmáticos precisos do Fator VIII. Portanto, um diagnóstico rigoroso da Doença de Von Willebrand é essencial, pois caso contrário, pode ocasionar riscos graves ao paciente. A atuação do analista clínico e toda equipe de profissionais da saúde no conhecimento técnico acerca da condição clínica é de extrema importância, para que ocorra uma análise específica para cada paciente e possibilite um tratamento eficaz, visto que a semelhança das apresentações clínicas pode dificultar o diagnóstico, interferindo no tratamento. Sugere uma abordagem multidisciplinar, educação continuada para profissionais de saúde e a combinação de testes funcionais, como VWF: RCo e VWF: CB, como contribuição para um diagnóstico mais preciso e melhor caracterização da DvW.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 140 p.

BOWMAN ML, JAMES PD. Controversies in the diagnosis of Type 1 von Willebrand disease. **Int Jnl Lab Hem.** 2017; 39(Suppl. 1): 61- 68.

CASTAMAN G, LINARI S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. **J Clin Med.** 2017;6(4):45.

CASTAMAN G, HILLARP A, GOODEVE A. Laboratory aspects of von Willebrand disease: test repertoire and options for activity assays and genetic analysis. **Haemophilia.** 2014 May; 20 Suppl 4(0 4): p. 65-70.

FLEURY MEDICINA E SAÚDE. **Doença de Von Willebrand.** Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/hematologia-manual/doenca-von-willebrand>. Acesso em: 20 jan, 2023.

LAFFAN MA, et al. The diagnosis and management of von W illebrand disease: a United K ingdom Haemophilia C entre Doctors Organization guideline approved by the B ritish Committee for Standards in Haematology. **Br J Haematol.** 2014; 167: 453-465.

NG, C. J.; DI PAOLA, J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. **Pediatr Clin North Am.** V. 65, n.3, p. 527-541, Junho 2018.

REZENDE, B. M.; FIGUEIREDO, A. M. Diagnóstico laboratorial da doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. **Salusvita**, Bauru, v. 40, n.2, p. 123-135, 2021.

ROBERTS JC, FLOOD VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. **Int J Lab Hematol**. 2015 May; 37 Suppl 1(Suppl 1):11-7.

SABIH, A.; BABIKER, H. M. Doença de von Willebrand. **StatPearls Publishing LLC**. 2023.

SCHINCO, P. et al. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. **Blood Transfus**. V. 16, n. 4, p. 371-381. 2018.

KEESLER DA, FLOOD VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. **Research and practice in thrombosis and haemostasis**. vol. 2,1 34-41. 12 Dec. 2017.