

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BIOMEDICINA

ANNA KATARINA DE OLIVEIRA BORGES MELCHIADES

**SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE
WILLEBRAND: UM REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

JOÃO PESSOA

2023

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO BIOMEDICINA

ANNA KATARINA DE OLIVEIRA BORGES MELCHIADES

**SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE
WILLEBRAND: UM REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à FACULDADE
INTERNACIONAL DA PARAÍBA como parte
das exigências para obtenção do título de bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Francisco Sandro Aureliano

JOÃO PESSOA

2023

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	4
2.METODOLOGIA	5
3.RESULTADOS	6
4.DISSCUSSÃO	7
5.CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	9
6.REFERÊNCIAS.....	9

RESUMO

A doença de Von Willebrand é um distúrbio hemorrágico causado por uma deficiência hereditária da proteína sanguínea chamada Von Willebrand. A sua mutação acontece no gene localizado no braço curto do cromossomo 12. Os sintomas estão relacionados a sangramentos em pequenos cortes, sangramento em mucosa, boca, nariz e trato gastrointestinal, em mulheres pode ocorrer o aumento no fluxo menstrual aumento no volume e quantidade de dias com sangramento, sangramento em excesso após cirurgias ou procedimentos dentários como por exemplo na extração dentária, além do aparecimento de hematomas no corpo sem causa aparente. O Diagnóstico é realizado por exames laboratoriais: Hemograma, contagem de plaquetas, coagulograma), tempo de sangramento, determinação qualitativa e quantitativa do Fator de VW além da determinação do fator VIII. A finalidade do trabalho é discorrer a doença de Von Willebrand (DVW), a caracterizando seus tipos, sintomas e o diagnósticos, e principais métodos de tratamento. A presente pesquisa é caracterizada como básica e bibliográfica, pois trata-se de uma revisão de literatura integrativa, que correspondem ao estudo de publicações amplas e apropriadas para descrever a doença de Von Willebrand. Os resultados indicaram 31 (trinta e um) artigos científicos dos quais, 05 artigos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos e objetivos da pesquisa e após a leitura de seus resumos. Os artigos indicaram conceitos e análises acerca das classificações, sintomas, diagnósticos e tratamos. Conclui-se que um diagnóstico minucioso da DVW é de extrema importância e, quando realizado de maneira deficiente, pode oferecer graves riscos ao paciente.

Palavras-chave: Doença de WilleBrand, Hemofilia, Coagulopatia

1.INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde (2006), a doença de Von Willebrand (DVW) é definida como um distúrbio hemorrágico advindo do defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator Von Willebrand (FVW), este que, acarreta disfunção plaquetária. Tal doença pode se adquirir a partir de doenças malignas secundárias, sobretudo as doenças linfó e mieló proliferativas, bem como das doenças autoimunes (Ministério da Saúde, 2006).

A primeira descrição desta patologia se deu em 1926, por Eric von Willebrand, que descreveu como uma “pseudohemofilia”, disfunção hemorrágica localizada em 24 de 66 membros de uma família nas ilhas Aaland (João, 2001). Apenas na década de 60, foram realizados estudos que puderam detectar a redução do tempo de coagulação deste grupo de doentes, quando transfundidos com plasmas fresco ou frações de plasma, ficou evidentes que a doença advinha de um déficit de fator plasmático (Beutler, 1991).

De acordo com a Sistematização dos dados de Coagulopatias Hereditárias de 2021, realizado pela Secretária de Atenção Especializada à Saúde (SAES), o número de pacientes diagnosticados com a patologia de Willebrand soma 10.231, crescendo em mais de 100% em comparação aos dados de 2006, que foram detectados 2.270 pacientes portadores da doença (SAES, 2006).

Os fenótipos da doença foram classificados pelo subcomitê da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia em 1994, por tipos 1, 2, 3, e em especial, o tipo 2 ainda subdividiu-se em 2^a, 2B, 2M e 2N (Brasil, 2006). Ainda existe a denominada “Pseudodoença de Von Willebrand”, conhecida também por tipo plaquetário, não se caracterizando como um tipo da DVW, pois não existe defeito na molécula FVW (Brasil, 2006).

O fator de von Willebrand é sintetizado e secretado pelo endotélio vascular para formar parte da matriz perivascular. O fator de von Willebrand promove a fase de adesão plaquetária da hemostasia por meio da ligação com um receptor na superfície da membrana das plaquetas (glicoproteína Ib/IX), ligando assim as plaquetas à parede do vaso. O FVW também é necessário para manter os níveis normais do fator VIII plasmático. Os níveis do FVW podem aumentar temporariamente em resposta a estresse, exercício, gestação, inflamação ou infecção (Kuter, 2022).

Os sintomas hemorrágicos na doença de von Willebrand (DVW) do tipo I mais recorrentes são hematomas, hemorragia de mucosa, hemorragia por pequenos cortes na pele

que podem parar e começar ao longo de horas, aumento do sangramento menstrual e, às vezes, hemorragia após procedimentos cirúrgicos (p. ex., extração dentária, amigdalectomia).

Pacientes com DVW tipo III também podem apresentar sangramento espontâneo grave sob a pele (hematomas) e têm risco específico de sangramento fatal em múltiplos procedimentos cirúrgicos de pequeno e grande porte (Brasil, 2008).

O diagnóstico é geralmente realizado por meio de exames de sangue que quantificam os níveis de FVW e suas funções. O tratamento dependerá da gravidade da condição e pode incluir medicamentos para aumentar os níveis de FVW, terapia de reposição de fator, e, em alguns casos, procedimentos para controlar sangramentos (Brasil, 2008).

O tratamento DVW visa aumentar as concentrações plasmáticas da proteína deficitária quando da ocorrência de manifestações hemorrágicas ou anterior à realização de procedimentos invasivos. Isto posto, objetiva-se corrigir as duas anormalidades hemostáticas, onde a primeira é a adesão e a agregação plaquetárias, que necessitam dos multímeros de peso molecular mais elevado, e a segunda, os baixos níveis do FVIII, que requerem o FVW como proteína transportadora (Brasil, 2008).

O objetivo geral do presente trabalho é discorrer a doença de Von Willebrand (DVW), a caracterizando seus tipos, sintomas e o diagnósticos, e principais métodos de tratamento. Os objetivos específicos abarcam entender as peculiaridades da doença, bem como analisar os dados de ocorrência da patologia no Brasil.

2.METODOLOGIA

A pesquisa é caracterizada como básica e bibliográfica, pois trata-se de uma revisão de literatura integrativa, que correspondem ao estudo de publicações amplas e apropriadas para descrever a doença de Von Willebrand, sob o ponto de vista teórico e contextual que foram constituídos de análise da literatura publicada em artigos e revistas que retratam a temática e o objetivo do estudo.

O levantamento dos dados para pesquisa bibliográfica foi realizado a partir da base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System online* (MEDLINE) , na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO Brasil) e Google. Dentre os descritores utilizados na pesquisa estão: “doença de von Willebrand”, “Fator von Willebrand” e “coagulação sanguínea”.

Os critérios foram formulados a partir de inclusão de estudos coletados que incluíssem trabalhos com a temática central entre os anos de 2008 à 2023, na língua portuguesa, uma vez

que se fez necessário entender e expor as características, sintomas e diagnóstico da DVW e como ela se dá nos presente dias; os critérios de exclusão foram baseados na exclusão de trabalhos que fugiam do tema proposto.

Os artigos selecionados discorriam de forma explicativa e ampla sobre a definição da doença, suas características, diagnóstico e tratamentos, entre os anos de 2016 à 2023. Os artigos desconsiderados não atingiram os critérios de inclusão no que diz respeito ao tempo, visto que foram localizados diversos artigos que datavam entre década de 90 até o ano de 2015, além de desconsiderar os artigos que não tratavam da temática de forma abrangente.

3.RESULTADOS

Apartir da pesquisa realizada, 31 (trinta e um) artigos científicos foram encontrados e pré-selecionados para a revisão. Dentre estes, 26 pesquisas foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão. Desta forma, 05 artigos foram selecionados de acordo com os critérios estabelecidos e objetivos da pesquisa e após a leitura de seus resumos, foram lidos na íntegra e incluídos no estudo, conforme demonstrado no Quadro 1.

Dentre os 5 artigos coletados, 1 artigo teve como foco a área odontológica. Ressalta-se que dentre os artigos analisados, foi bastante recorrente a temática da doença de Von Willebrand na odontologia.

Quadro 01 - Resumo das informações dos principais artigos selecionados pela pesquisa.

AUTOR	ANO	TITULO	BASE DE DADOS	OBJETIVO
Rezende e Figueiredo.	2021	Diagnóstico Laboratorial Da Doença De Von Willebrand.	PubMed	Revisar a literatura existente para descrever a doença e os exames laboratoriais, que podem ser realizados para diagnosticar as alterações ocasionadas na hemostasia, a fim de evidenciar a importância do conhecimento pelos profissionais da saúde e proporcionar melhor acompanhamento dos pacientes
Pinheiro et al.	2017	Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura	Archives Of Health Investigation	Realizar um levantamento científico na literatura atual sobre as peculiaridades de cada tipo de hemofilia e da doença de Von Willebrand, evidenciando aspectos inerentes ao diagnóstico clínico e laboratorial, sempre numa perspectiva fisiológica

Moura, Bellaver e Takeuti	2020	A Importância Do Conhecimento Da Doença De Von Willebrand E Hemofilia Na Odontologia, Uma Revisão Narrativa	Portal do AJES	Apresentar aocirurgião dentista o conhecimento sobre coagulopatias hereditárias através da revisão narrativa daliteratura sobre a doença von Willebrand e Hemofilia.
Cavalcanti, Brandão e Lima	2018	Aspectos Fisiopatológicos Da Doença De Von Willebrand	Portal Universidade Tiradentes	Descrever os aspectos fisiopatológicos da Doençade von Willebrand, bem como sua classificação, diagnóstico e tratamento.
Ministério da Saúde	2008	Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand	Biblioteca Virtual em Saúde	Descrever como a assistência é prestada aos pacientes acometidos por esta doença no Brasil e com a necessidade de padronização do seu diagnóstico e tratamento

Fonte: Autoria própria (2023).

4.DISCUSSÃO

A hemofilia tende a acontecer aproximadamente em um de cada 10.000 nascimentos, sobretudo em países em que as ferramentas de diagnóstico estão disponíveis. Em síntese, essa doença acomete aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A (80-85%) mais comum que a hemofilia B. Em 2011 foi publicada a mais recente edição do *Hemophilia's Annual Global Survey*, esse levantamento abrange os dados sobre mais de 265 mil pessoas com hemofilia, doença de von Willebrand e demais doenças hemorrágicas em 108 países (Pinheiro et al. 2017).

Atualmente, sabe-se que a DVW tem como causa a anormalidade daglicoproteína de grande peso molecular, denominada Fator de von Willebrand (FVW). São descritos vários tipos da doença, que se diferenciam segundo aherança, o quadro clínico, as alterações plaquetárias e as características do FVW. O Fator de von Willebrand (FvW) é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzidos nas células endoteliais (nos corpos de WeibelPalade) e nos megacariócitos, é composto por subunidades idênticas de 270kD cada uma, contendo 2.050 aminoácidos e tem uma vida média de vintehoras(Cavalcanti, Brandão e Lima, 2018).

Fator von Willebrand (fvW), que consiste em uma proteína multimérica sintetizada por células endoteliais e megacariócitos. Atua na transportando o fator VIII da coagulaçãoaumentando sua meia-vida plasmática e como molécula de adesão, na agregação plaquetária. Dentro das condições normais, a proteína endotelial é secretada tanto para a membrana basalcomo para o sangue, e quando estão presentes na circulação os polímeros

sofrem proteólise originando moléculas menores, parte da proteína endotelial é armazenada nos corpúsculos de Weibel-Palade (Moura, Bellaver e Takeuti, 2020).

Pinheiro e Colaboradores (2017), descreve que as principais manifestações clínicas das desordens hemorrágicas são os sangramentos, que podem ocorrer de forma espontânea ou induzida por trauma ou cirurgia. Nessa perspectiva, pequenos procedimentos invasivos podem precipitar um episódio de sangramento prolongado, que além de ser doloroso para o paciente, também impede a conclusão do procedimento e compromete a cura da ferida.

O gene que codifica o FVW está situado no braço curto do cromossomo XII, e suas funções são correlacionadas aos domínios, assim como os subtipos da classificação. Mutações no domínio A1 provocam alteração de transporte dos multímeros na ligação com colágeno e com GpIb, enquanto no A2, essa resulta na degradação proteolítica do fator e, no domínio A3, promove uma ligação deficiente ao colágeno. Todos os domínios D1, D2, D' e D3 estão relacionados à multimerização no plasma do Fator de Von Willebrand (Rezende e Figueiredo, 2021).

Os testes laboratoriais necessários para o diagnóstico da DvW são divididos em: testes de triagem: Tempo de sangramento (TS), contagem de plaquetas e TTPA; testes confirmatórios: Determinação do fator VIII:C, determinação plasmática do FvW antígeno (FvW:Ag), determinação da atividade do FvW (FvW:RCo), ligação do FvW ao Colágeno (FvW:CB) e testes especiais: Agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA), capacidade de ligação ao FVIII (FvW:FVIII), análise multimérica do FvW (Pinheiro et al. 2017).

No que diz respeito ao tratamento da correção do FVW, deve ser realizado através da ativação do aumento da concentração e da atividade plasmática com aumento consequente da atividade do FVIII, a qual é obtida com o uso do medicamento Desmopressina ou pela infusão de concentrados de FVIII que contém FVW. Enquanto para o tratamento antifibrinolítico, que pode ser utilizado em situações e tratamentos cirúrgicos, faz-se uso do selante de fibrina, que inibe a ação fibrinolítica das enzimas salivares (Rezende e Figueiredo, 2021).

De acordo com Cavalcanti, Brandão e Lima (2018), o tratamento da DvW pode variar de acordo com o tipo da doença. Desmopressina (DDAVP), é um derivado da hormona antidiurética, usada também no tratamento de hemofilia A. A DDAVP aumenta os níveis do FVIII e FVW circulantes, induzindo a liberação do FVW dos seus locais de armazenamento. O uso da DDAVP é recomendado principalmente para o tratamento do tipo 1 da DVW

Não se recomenda o uso da DDAVP para o subtipo 2B, devido ao risco de potencializar a agregação plaquetária, levando a uma trombocitopenia transitória. No tipo 3, o uso da DDAVP torna-se praticamente irrelevante, pois os níveis de FvW circulantes e intracelulares são extremamente baixos ou inexistentes, fazendo com que, na grande maioria das vezes, a droga não tenha efeito. Em pacientes do tipo 1 não responsivos ao tratamento com o DDAVP, nos subtipos do tipo 2 e no tipo 3, utiliza-se concentrados de FVIII de pureza intermediária, que contenham multímeros de alto peso molecular do FvW, (concentrados de FVIII altamente purificados não contêm FvW). Sendo assim, esta terapêutica pode causar infecções virais, como hepatites e HIV. Em pacientes do tipo 3, o uso intensivo de concentrados de FVIII aumentam as chances de desenvolver autoanticorpos contra o FvW (Cavalcanti, Brandão e Lima, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O FvW é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária, induzindo a formação do tampão plaquetário e a manutenção de níveis plasmáticos adequados do Fator VIII. Portanto, um diagnóstico minucioso da DVW é de extrema importância e, quando realizado de maneira deficiente, pode oferecer graves riscos ao paciente.

Para tal, faz-se necessário maior conhecimento técnico pelos profissionais de 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.

Assim, conclui-se que com a coleta de dados, foi constatada a escassez de pesquisa científica recente e atualizada da Doença de Von Willebrand, se fazendo necessário que sejam atualizados e aprofundados os conhecimentos acerca da doença.

6. REFERÊNCIAS

BEUTLER, Ernest. **Williams Hematology**. McGraw-Hill Medical, ed. 5, 1991.

CAVALCANTI, Josenildo Alex da Silva; BRANDÃO, José Odnilson de Caldas; LIMA, Magaly do Bom Parto Lopes Vieira. **Aspectos fisiopatológicos da doença de Von Willebrand. Universidade Tiradentes** (Trabalho de Conclusão de Curso), 2018. Disponível em <https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/handle/set/2036?show=full> Acesso em: 29 nov. 2023.

JOÃO, Cristina. Doença de von Willebrand. *Medicina Interna*, v. 8, n.1, 2001. Disponível em https://www.spmi.pt/revista/vol08/ch5_v8n1jan2001.pdf Acesso em 27 de nov. de 2023.

KUTER, David. **Doença de Von Willebrand**. Manual MSD, 2022.

MATOS, Ronaldo; MAGALHÃES, Sérgio Ricardo. Doença de Von Willebrand. **Revista de Iniciação Científica**, v. 1,n. 1, 2011. Disponível em <http://periodicos.unincor.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/1004> Acesso em 22 de nov. de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand**. Brasília – DF. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília – DF. 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfis das coagulopatias hereditárias no Brasil**. Brasília – DF. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfis das coagulopatias hereditárias no Brasil**. Brasília – DF. 2021.

MOURA, Ana Paula Pereira; BELLAVÉR, Vanessa Kellen; TAKEUTI, Tharsus Dias. A Importância Do Conhecimento Da Doença De Von Willebrand E Hemofilia Na Odontologia, Uma Revisão Narrativa. *Ajes*, 2020. Disponível em https://eventos.ajes.edu.br/iniciacao-cientifica-guaranta/uploads/arquivos/606226988449a_A-IMPORTANCIA-DO-CONHECIMENTO-DA-DOENA-DE-VON-WILLEBRAND-E-HEMOFILIA-NA-ODONTOLOGIA-UMA-REVISAO-NARRATIVA.pdf Acesso em: 29 nov. 2023.

PINHEIRO, Yago Tavares et al (Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. *Archives Of Health Investigation*, [S. l.], v. 6, n. 5, 2017. DOI: 10.21270/archi.v6i5.2060. Disponível em: <https://archhealthinvestigation.emnuvens.com.br/ArcHI/article/view/2060>. Acesso em: 29 nov. 2023.

REZENDE, Bruna Manzutti; FIGUEIREDO, Andréa Mendes. Diagnóstico laboratorial da Doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. *Salusvita*, v. 40, n. 2, p. 123-135, 2021. Disponível em <https://revistas.unisagrado.edu.br/index.php/salusvita/article/view/176> Acesso em: 29 nov. 2023.

RODRIGUES, William Costa. **Metodologia Científica**, 2007. Disponível em http://unisc.br/portal/upload/com_arquivo/metodologia_cientifica.pdf . Acesso em 27 de nov. de 2023.