

# DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Ronaldo MATOS<sup>1</sup>

Sérgio Ricardo MAGALHÃES<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Vale do Rio Verde (UninCor)  
E-mail: ronaldovl@hotmail.com

<sup>2</sup> Docente da disciplina de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde (UninCor).

## RESUMO

A doença de Von Willebrand (DVW) ocorre devido à uma mutação no cromossomo 12, resultando na deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator de Von Willebrand (FVW)<sup>1</sup>. A doença é o distúrbio hemorrágico mais comum, porém, bastante subdiagnosticado<sup>9</sup>. Este trabalho, por sua vez, tem como objetivo definir a DVW, seus principais sintomas, métodos de diagnóstico bem como formas terapêuticas. Para tanto, foram usadas publicações de bases de dados e diretrizes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Von Willebrand, artigo DVW, distúrbios hemorrágico e coagulopatias

## ABSTRACT

Von Willebrand disease (VWD) is due to a mutation on chromosome 12, resulting in disability quantitative and / or qualitative von Willebrand factor (VWF) 1. The disease is the most common bleeding disorder, however, quite subdiagnosticado<sup>9</sup>. This work, in turn, aims to define the DVW, its main symptoms, diagnostic methods and therapeutic approaches. For this purpose, we used publications databases and guidelines.

**KEY-WORDS:** Von Willebrand, Article VWD, bleeding disorders and coagulopathies

## INTRODUÇÃO

A doença de Von Willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico resultante de uma disfunção quantitativa e/ou qualitativa do fator Von Willebrand (FVW)<sup>1</sup>. A doença pode ser adquirida, sendo mais rara, ou congênita, sendo resultante de mutações no gene que codifica o FVW<sup>1</sup>.

Este fator é uma glicoproteína de alto peso molecular sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos<sup>1,6</sup>. As suas funções são: formar tampão plaquetário e

ligar e transportar o fator VIII, protegendo-o da degradação proteolítica do plasma<sup>1,6</sup>.

No Brasil, de acordo com dados preliminares do Cadastro Nacional de Coagulopatias Hereditárias de 2006, existem 2.270 pacientes diagnosticados com a doença de von Willebrand<sup>1</sup>. Quanto à prevalência, baseando-se em estudos de triagem populacional, ela oscila entre 0,8 e 2%<sup>1,4</sup>. O estado de São Paulo é o que apresenta o maior número de casos absolutos da DVW<sup>8</sup>.

Em 1994, os fenótipos da doença foram classificados em tipos pelo subcomitê

da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia: 1, 2 e 3<sup>1,4,7</sup>. O tipo 2 é subdividido em 2A, 2B, 2M e 2N<sup>1,8</sup>.

Ainda há uma pseudo Von Willebrand, que é fenotipicamente similar ao subtipo 2B<sup>11</sup>.

Apesar da doença ser a coagulopatia hereditária mais comum, frequentemente é subdiagnosticada, uma vez que a forma que mais ocorre é o tipo 1, que tem manifestações mais discretas<sup>9</sup>. O subtipo 2N e o tipo 3 são mais raros, apresentando manifestações hemorrágicas graves<sup>9</sup>.

O objetivo deste trabalho é abordar a DVW, comparando os seus tipos, definindo os seus principais sinais e sintomas, métodos diagnósticos e formas de tratamento.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão de literatura, abrangendo publicações de 2001 a 2011 das bases de dados da BVS (MEDLINE, LILACS, ADOLEC, BDNF, PAHO, WHOLIS) e PubMed. Também foram usados Guidelines, diretrizes brasileiras e americanas e site do Hemominas. Dentre os descritores empregados estão: “doença de von Willebrand”, “von Willebrand Diseases”, “von Willebrand Factor, factor VIII” e “blood coagulation”. Foram encontrados 19 artigos, sendo utilizados apenas 12. Esses eram em português e inglês, principalmente.

## RESULTADOS

A DVW é dividida em tipos 1, 2 e 3<sup>1,4,7</sup>. O tipo 1 ocorre em 70 a 80% dos pacientes, sendo autossômico dominante<sup>1,4,7</sup>. Há uma deficiência quantitativa parcial sem alteração estrutural do FVW<sup>1,6</sup>.

O tipo 2, por sua vez, ocorre em 20% dos casos, sendo autossômico dominante assim como o tipo 1. Há uma deficiência qualitativa no FVW. O subtipo 2A apresenta-se como ausência de múltímeros de alto peso molecular, sendo o

FVW estrutural e funcionalmente anormal, enquanto que, no subtipo 2B, o FVW tem uma afinidade aumentada pela glicoproteína Ib, o que gera trombocitopenia<sup>1,6</sup>. Essa, por sua vez, é agravada pelo uso de desmopressina<sup>1,6</sup>. Quanto ao subtipo 2N, o FVW possui afinidade diminuída pelo F VIII, mas função plaquetária normal, enquanto que o subtipo 2M possui uma menor afinidade pela glicoproteína Ib<sup>1,6</sup>.

O tipo 3, por sua vez, ocorre em 1 a 5% dos pacientes, é autossômico recessivo e há uma intensa redução do FVW e FVIII no plasma<sup>1</sup>. Por último, pode-se citar a pseudo Von Willebrand, que é uma doença autossômica dominante decorrente de uma mutação no gene do complexo glicoprotéico 1b situado no cromossomo 17<sup>11</sup>. O FVW é normal, mas o receptor da glicoproteína 1b não<sup>11</sup>.

Dentre os sintomas hemorrágicos mais comuns, pode-se citar epistaxe, menorragia, hemorragia após procedimentos cirúrgicos, equimoses, sangramento cutâneo ou abrasões, sangramento gengival, hemartroses e sangramento gastrointestinal<sup>6</sup>.

Quanto ao diagnóstico da DVW, ele é baseado em 3 condições: história pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos, história familiar de manifestações hemorrágicas e exames laboratoriais que demonstrem um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW<sup>1,10</sup>.

Esses exames podem ser divididos em 3 grupos: testes de triagem, confirmatórios e especiais<sup>1,12</sup>. Nos estudos de triagem, pode-se determinar o tempo de hemorragia (TH), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativado (APTT)<sup>12</sup>. Enquanto o TP tende a ser normal, TH e APTT podem estar aumentados<sup>12</sup>. Contudo, estes testes são pouco sensíveis para o diagnóstico da DVW<sup>12</sup>.

Dentre os testes laboratoriais mais específicos para o diagnóstico, pode-se destacar o estudo funcional do FVW por meio de sua atividade de cofator de ristocetina (FVW:RCo), o teste imunológico

para FVW (FVW:Ag) e o teste que avalia a função do fator VIII (FVIII:C)<sup>1</sup>.

O teste FVIII:C avalia a capacidade do FVW de se ligar e manter o nível do mesmo na circulação. Como a atividade do FVIII é instável, pode gerar resultados falsos positivos caso a fase pré-analítica seja realizada de forma inadequada<sup>6</sup>.

A determinação de FVW:RCo requer o uso de plasma diluído em diferentes concentrações e quantidades padronizadas de ristocetina e plaquetas<sup>1</sup>. Dessa forma, é feita uma comparação entre o plasma de referência e o que está sendo analisado<sup>1</sup>. O FVW:RCo é baixo em todos os tipos de DVW<sup>1</sup>.

O teste de FVW:Ag deve ser realizado através da técnica de ELISA, na qual se usa anticorpos contra o FVW afim de medir sua quantidade no plasma<sup>1</sup>. Os níveis de FVW:Ag serão baixos nas doenças de VW quantitativas (tipos 1 e 3), enquanto serão normais ou limítrofes no tipo qualitativo (tipo 2)<sup>1</sup>.

O teste de agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA) é realizado com a adição de ristocetina ao plasma rico em plaquetas<sup>1</sup>. Dessa forma, será avaliada a afinidade do FVW pelas plaquetas<sup>1</sup>.

Por último, pode-se fazer a análise multimérica através da eletroforese em gel, o que possibilita o estudo da estrutura do FVW e, portanto, diferenciar os tipos da doença<sup>1</sup>. No tipo 1, todos os multímeros estão presentes, mas em quantidades reduzidas, enquanto que no tipo 3, há redução ou ausência dos multímeros<sup>1</sup>. Já no tipo 2, os grandes multímeros estão ausentes, exceto no subtipo 2M, que apresenta um padrão semelhante ao tipo 1<sup>1</sup>.

Quando ao tratamento da DVW, ele tem o objetivo de elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente, seja durante as manifestações hemorrágicas ou frente a procedimentos invasivos<sup>1,5</sup>.

## DISCUSSÃO

A análise da literatura mostrou que há uma concordância entre os autores de que

a DVW é hemorrágica hereditária, podendo ser, raramente, adquirida. Há uma alteração quantitativa e/ou qualitativa do FVW, desencadeando as manifestações da doença<sup>1,2,8</sup>.

Quando ao diagnóstico, foi verificado que a anamnese e o exame físico são fundamentais antes de se pedir estudos laboratoriais<sup>1,6</sup>.

Há muitos testes que podem auxiliar no diagnóstico, mas aqueles de triagem apresentam baixa sensibilidade e, portanto, testes mais específicos são padrão-ouro para o diagnóstico da DVW<sup>3,8</sup>. Dentre eles, pode-se citar FVIII:C, FVW:Ag, FVW:RCo e RIPA<sup>2,6</sup>.

Em relação ao tratamento, pode-se fazer uso de medidas locais, como compressão local, reposição com concentrado de fator ou usar desmopressina<sup>1,2,3,5,6</sup>. Essa é um análogo da vasopressina, que produz aumento das concentrações de FVIII e FVW<sup>1,2,3,5,6</sup>. Quanto à reposição de fatores, este procedimento só está indicado em casos de ausência de resposta à desmopressina<sup>1,5,12</sup>.

## CONCLUSÃO

A DVW é uma patologia que deve ser incluída nos diagnósticos diferenciais dos quadros hemorrágicos repetidos, uma vez que o seu acompanhamento médico é fundamental afim de evitar situações de risco para o paciente<sup>12</sup>.

Dada a sua prevalência alta, essa doença necessita de uma maior investigação epidemiológica, uma vez que é comum ser subdiagnosticada devido à falta de conhecimento médico no reconhecimento das mais discretas manifestações clínicas.

Os exames mais específicos para a DVW devem ser realizados em pacientes com sintomas sugestivos da patologia e que foram previamente submetidos à triagem. Em Minas Gerais, o Hemominas disponibiliza a maioria dos testes que possibilitam o diagnóstico correto da enfermidade, sendo, portanto, um centro de referência para diagnóstico e tratamento da mesma<sup>13</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand**. Brasília – DF. 2006.
2. Castaman, G; et al. **Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment**. Haematologica, Vol. 88, Issue 1, 94-108. Disponível em: < <http://www.haematologica.it/cgi/content/abstract/88/1/94> > Acesso em: 21 de maio de 2011.
3. Rodeghiero, F.; Castaman, G.; Tosetto, A. **How I treat von Willebrand disease** Rev. Blood August 6, 2009 vol. 114 no. 6 1158-1165.
4. Federici A. B.; Canciani, M. T. **Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease**
5. Haematologica, Vol 94, Issue 5, 610-615  
doi:10.3324/haematol.2009.005751  
Disponível em: < <http://www.haematologica.org/cgi/content/full/94/5/610> > Acesso em: 21 de maio de 2011.
6. Rodeghiero, F.; Castaman, G.; Tosetto, A. **Optimizing treatment of von Willebrand disease by using phenotypic and molecular data**. Hematology, Jan 2009; 2009: 113 - 123. Disponível em: < [http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2009/1/113\\_full](http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/content/full/2009/1/113_full) > Acesso em: 21 de maio de 2011.
7. **The Diagosis, Evaluation, and Management of von Willerbrand**
8. Dieses U. S. Department of health and human services. NIH Publication No. 08-5832 – Dez. 2007. Disponível em: < <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/vwd/vwd.pdf> > Acesso em: 21 de maio de 2011
8. Kasper, C. K. **Von Willebrand Diease An introductory discussion for Young physicians**. Outubro, 2005. Disponível em: < [www.carolkasper.com/11\\_5\\_05/VWD.pdf](http://www.carolkasper.com/11_5_05/VWD.pdf) > Acesso em: 21 de maio de 2011.
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfis das coagulopatias hereditárias no Brasil**. Brasília – DF. 2007
10. Favalaro, EJ; Soltani, S; Mc Donald, J; Grezchnik, E; Easton, L; Favalaro, JWC. **Reassessment of ABO Blood Group, Sex, and Age on Laboratory Parameters Used to Diagnose von Willebrand Disorder**. American Society for Clinical Pathology. 2005: 124;910-916.
11. Rizzatti, E.G; Franco, R.S. **Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos**. Medicina, Ribeirão Preto, SP- 34:238-247. Jul./dez.2001.
12. Enayat, M.S., et al. **Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance**. 2006, vol 133- British Journal of Haematology.
13. João, C; Medicina Interna. Vol. 8, N. 1, 2001.
14. HEMOMINAS  
<http://www.hemominas.mg.gov.br/hemominas/menu/cidadao/paciente/atendimento.html?print=true>  
Acesso em: 21 de maio de 2011