



VII Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG
V Salão de Extensão



<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao>

ISSN 2318-8014

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Deiglidiane Dal Magro^a, Everton Felipe da Cruz Silveira^b, Gabriela Cavagnoli.^{c*}

*Autor correspondente (Orientadora)

Dra. Gabriela Cavagnoli,

Endereço: Rua Os Dezoito do Forte, 2366 - Caxias do Sul - RS -

CEP: 95020-472

Palavras-chave:

Doença de Von Willebrand.

Coagulopatias. Hemorragia. Plaquetas.

INTRODUÇÃO/FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: O Fator de von Willebrand (FvW) é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzido nas células endoteliais nas subunidades dos corpos de Weibel-Palade e nos megacariócitos (ANSTADT, 2002). Segundo o Ministério da Saúde, em 2013 haviam 5.976 pacientes com diagnóstico de DvW cadastrados. Destes, 1.103 (18,40%) pacientes apresentam diagnóstico de subtipo, dos quais 758 (68,72%), 107 (9,70%), 54 (4,90%), 17 (1,54%), 3 (0,27%), 159 (14,41%) e 3 (0,27%) pertencem aos subtipos 1, 2A, 2B, 2N, 2M, 3 e plaquetário, respectivamente. O aumento de casos diagnosticados da Doença de Von Willebrand e a continuidade de casos ainda subdiagnosticados e confundidos motiva a composição deste artigo de revisão.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA: Em 1957, foram descritos os primeiros casos com sintomas idênticos aos descritos por von Willebrand como tempo de sangramento prolongado e redução do FVIII de coagulação em pacientes afetados pela doença (NILSSON et al, 1957). Os achados anteriores mencionados serviram para evidenciar que este distúrbio hemorrágico era ocasionado pela deficiência de um dos fatores plasmáticos de agregação plaquetária, que estava presente em indivíduos normais e hemofílicos. Atualmente, sabe-se que a DvW tem como causa a anormalidade da glicoproteína de grande peso molecular o Fator de Von Willebrand. A DvW é dividida nos subtipos 1, 2 e 3, sendo que o tipo 2 apresenta diferentes subclassificações (2A, 2B, 2M e 2N). Nos tipos 1 e 3 são vistos defeitos quantitativos na produção do FvW normal e o tipo 2 funcionais ou qualitativo, onde a síntese de FvW é anormal. Na subclassificação 1, o defeito quantitativo é parcial, enquanto o tipo 3 apresenta defeito quantitativo severo sendo que o seu prognóstico é o mais grave. Os vários tipos da doença se diferenciam segundo a herança, o quadro clínico, as alterações plaquetárias e as características do FvW (LORENZI, 2013). O FvW apresenta duas funções principais; agregar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do

tampão plaquetário no local da lesão endotelial. A segunda é ativar e transportar o FVIII o protegendo da degradação proteolítica no plasma (CASTMAN, FEDERICI et al. 2003; M.S, 2008; LORENZI, 2013). A DvW afeta cerca de 1-3% da população, não sendo diagnosticada na maioria das pessoas, sendo 2 vezes mais frequentes do que as hemofilias informação suplementada pelos dados do Ministério da Saúde (2008), que demonstra que no Brasil existem cerca de 2.270 pacientes diagnosticados com a doença de von Willebrand, conforme dados preliminares do Cadastro Nacional de Coagulopatias Hereditárias de 2006, que já evidenciava um aumento de 61,9% dos números de casos do cadastro anterior, e em comparação ao ano de 2000, que listava 866 pacientes. O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica que visa explicar sobre a Doença de Von Willebrand através de métodos de pesquisa exploratória e descritiva em conjunto com fontes primárias e secundárias de investigação. **MATERIAL E MÉTODOS:** Os materiais selecionados pertencem aos principais bancos de dados online, como MEDLINE, LILACS, Cochrane, SciELO e PubMed. As datas das publicações variam de 1990 a 2019. Foram utilizados apenas os documentos que apresentam relação do fator de Von Willebrand com humanos. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Foram encontrados em média 39 artigos com datas de publicação de 1990 a 2019, dentre as coagulopatias mais recorrentes temos a Hemofilia do tipo A e B e a DVW, onde a taxa de 56,65% dos pacientes são hemofílicos e 30,26% apresentam alteração do FVW. **CONCLUSÃO:** A Doença de von Willebrand é uma patologia hemorrágica hereditária comum, embora seja complexa e frequentemente confundida com a hemofilia devido a similaridade dos sintomas apresentados na hemofilia e no subtipo 1 da DvW. Foi descrita pela primeira vez em 1926 como um distúrbio hemorrágico originado através de um ou mais defeitos de cunho qualitativo e/ou quantitativo do Fator de von Willebrand no sangue. É resultante de mutações no cromossomo 12 e no gene que codifica o FvW 1, o VWF (12p13.3). Também pode ser adquirida de forma secundária a doenças malignas e autoimunes. Existem mais de vinte subtipos da doença e, desde 1994, os fenótipos são classificados em apenas sete, sendo: tipo 1, tipo 2 (2A, 2B, 2M e 2N) e tipo 3. O tratamento depende do fenótipo, sendo comumente utilizadas a desmopressina, terapias de substituição com VWF humano purificado e associação com FVIII. Existem ainda poucos estudos específicos de amostragem assertiva, são encontrados muitos casos clínicos/relatos de caso que abordam os novos métodos de diagnóstico e as novas tecnologias em tratamento. Espera-se que sejam feitos estudo ainda mais específicos a fim de não mais subdiagnosticar a DvW e, assim, proporcionar qualidade de vida aos pacientes portadores da doença.

REFERÊNCIAS

ABRAPHEM. TRATAMENTOS COM REPOSIÇÃO DE FATOR. **Hemofilia**, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://abraphem.org.br/tratamentos/tratamentos-para-hemofilia-disponiveis-no-brasil/>.

ANVISA, ANVISA. **Biostate® (fator VIII de coagulação/ fator de von Willebrand)**. SÃO PAULO, 29 jun. 2019. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_acido_tranexamico_10833_1366.pdf.

BARBOSA, Fabiano *et al.* Revista Brasileira de Anestesiologia. **Doença de von Willebrand e anestesia**. SÃO PAULO, 1 jun. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942007000300010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

CASTMAN, G., A. B. Federici, et al. (2003). "**Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment.**" *Haematologica* 88(1): 94-108.

CAVALCANTI, Josenildo; BRANDÃO, José; LIMA, Magaly. **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND**. [S. l.]. Disponível em: <https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/bitstream/handle/set/2036/TCC%20Aspectos%20Fisiopatol%20da%20Doen%20de%20von%20Willebrand%20-%20Alex.pdf?sequence=1>.

CELESTE, Daniele. **Doença de von Willebrand**. São Paulo, 2009. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/9415690/>.

D'AMICO, Élbio; VILLAÇA, Paula; REZENDE, Suely. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand**, BRASÍLIA, p. 1-43, 1

jul. 2008. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tratamento_willebrand.pdf.

D'AMICO, Elbio; CAMPÊLO, Dirceu. COAGULOPATIAS CONGÊNITAS. **Doença de von Willebrand**, São Paulo, 2004. Disponível em:
<https://www.einstein.br/Documentos%20Compartilhados/Coagulopatias%20cong%C3%AAnitas.pdf>.

DIO, Ronei. **Ácido tranexâmico**. SÃO PAULO, 29 jun. 2019. Disponível em:
https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_acido_tranexamico_10833_1366.pdf.

DOENÇA de von Willebrand. França, 2009. Disponível em:
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=903&Ing=PT.

FATOR DE von WILLEBRAND. **Doença de von Willebrand**, Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.labbiomedico.com.br/exame/fator-de-von-willebrand/>.

FDA - AGÊNCIA DO DEPARTAMENTO DE SAÚDE E SERVIÇOS HUMANOS DOS EUA. Vovendi. **Doença de von Willebrand**, Westlake Village, 2015. Disponível em:
<http://medicsupply.net/doenca-de-von-willebrand-vovendi/>.

FERREIRA, Daniela et al. **PREVALÊNCIA DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS NOS PORTADORES ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PIAUÍ - HEMOPI**, PARANA, 27 jul. 2018. Disponível em:
https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180902_011313.pdf. Acesso em: 29 jun. 2019.

FIDALDO, Teresa. Doença de von Willebrand. **DOENÇA DE VON WILLEBRAND ? DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO**, Evora, 2014. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/270278194_DOENCA_DE_VON_WILLEBRAND_-_DIAGNOSTICO_CLASSIFICACAO_E_TRATAMENTO.

FUNDAÇÃO HEMOMINAS. Doença de Von Willebrand. **Classificação Internacional de Doenças (CID)**, Minas Gerais, 2014. Disponível em: <http://www.hemominas.mg.gov.br/doacao-e-atendimento-ambulatorial/atendimento-ambulatorial/tipos-de-atendimento/105-doacao/hematologia/doencas-do-sangue/coagulopatias-hereditarias/796-doenca-de-von-willebrand>.

GRUPO FLEURY. Publicações com orientações padronizadas dos principais métodos laboratoriais e/ou de imagem para diagnósticos específicos. **Doença de von Willebrand**, São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/manuais/manual-hematologia/pages/doenca-de-von-willebrand.aspx>.

HEMOCE. Doença de von Willebrand: como proceder. **O que é Doença de von Willebrand (DvW)?**, Ceará, 2011. Disponível em: <http://www.hemoce.ce.gov.br/index.php/2013-10-10-17-49-53>.

KUTER , David. Versão Consumidor. **Doença de von Willebrand**, Kenilworth, 2019. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-do-sangue/dist%C3%BArbios-das-plaquetas/doen%C3%A7a-de-von-willebrand>. Acesso em: 29 jun. 2019.

LORENZI, Therezinha F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica** / Therezinha F. Lorenzi. - 4.ed. - [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogran, 2013

MATHIAS, Francielle. **Bula do Ácido Épsilon-Aminocapróico**. PARANA, 1 jan. 2000. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/acido-epsilon-aminocaproico/bula>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA COORDENAÇÃO GERAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS. **Orientações sobre o uso do acetato de desmopressina em hemofilia e doença de von Willebrand**, 16 nov. 2005. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/12/Orienta---es-sobre-o-uso-de-desmopressina-em-hemofilia-e-doen--a-de-von-Willebrand.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand.** Brasília, 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tratamento_willebrand.pdf.

MORANDI, Gabriela ; FERREIRA , Claudia. Pesquisa Universidade do Conhecimento Científico. **A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA DOENÇA DE VON WILLEBRAND,** Santos, 2015. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/521/u2016v13n30e521>.

NILSSON, I. M., M. BLOMBACK, et al. (1957). "**Von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0.**" Acta Med Scand 159(3): 179- 188.

NUNES , Claudiana ; PÁDUA , Paloma. Sergipe Governo do Estado. **Trabalho científico destaca importância do tratamento para pacientes com hemofilia e Von Willebrand,** Sergipe, 2018. Disponível em: <https://www.saude.se.gov.br/?p=19831>.

OKAZAKI, Erica *et al.* **Doenças Plaquetárias Doença de von Willebrand e Hemofilia.** Porto Alegre, 2009. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2081/doencas_plaquetarias_doenca_de_von_willebrand_e_hemofilia.htm.

OLIVEIRA , Bruna ; PEREIRA , Flavia. DEFICIENCIA DE VON WILLEBRAND E SEUS DIFERENTES TIPOS DE DIAGNOSTICO. *In:* 15º CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 2015, São Paulo. **Doença de Von Willebrand [...].** 2015. Disponível em: <http://conic-semesp.org.br/anais/files/2015/trabalho-1000019121.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2019.

PARO , Marina. **PEPTÍDEOS ANTIGÊNICOS INDUTORES DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DE ALTERAÇÕES DE MAIOR PREVALÊNCIA DO SUBTIPO 2B DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND E DO FATOR DE VON WILLEBRAND NORMAL.** 2012. Tese (Pós-graduação do núcleo de

pesquisa em Biotecnologia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2012. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/3494/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O_Pept%C3%ADdeosAntig%C3%AAnicosIndutores.pdf.

PAULETA, Joana *et al.* Caso clínico. **Histerectomia totalmente laparoscópica numa mulher com Doença de von Willebrand tipo 3 e alo anticorpos contra o factor de von Willebrand**, Lisboa, 2011. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/2011-3caso_clinico_1.pdf.

PINHEIRO, Yago *et al.* **Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura**. Paraíba, 2017. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/9415690/>.

PIZZONI, Valentim *et al.* COLA DE FIBRINA. **O USO DA COLA DE FIBRINA AUTÓLOGA COMO MÉTODO DE FIXAÇÃO DE ENXERTOS DE PELE**. p. 183-185, 1 jan. 2007. Disponível em: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/460.pdf>.

REY, Carlos. Blog Doutor Carlos. **Doença de von Willebrand**, 2014. Disponível em: <https://drcarlosrey.blogspot.com/2014/06/doenca-de-von-willebrand.html>.

REZENDE, Suely. ARTIGO DE REVISÃO. **Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas**, MINAS GERAIS, p. 534-553, 20 abr. 2010. Disponível em: https://aluno.emescam.br/_Blog/Arquivos/ARTHUR%20DIAZ%20MARQUES/B5E02B49-608A-4623-9A5E-AB8CAA0835A6.pdf..

RIOS, Silvia. **CASO CLINICO**. 1 jan. 2019. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/9415690/>.

ROSENBLUM, Laurie. Artigo Original. **Doença de von Willebrand**, Massachusetts, 2012. Disponível em: <https://www.hospitalinfantilsabara.org.br/sintomas-doencas-tratamentos/doenca-de-von-willebrand/>.

SANTOS, Andréa. Hemoterapia e Biotecnologia. In: SANTOS, Andréa. **[Http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17155/tde-07062017-134649/pt-br.php](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17155/tde-07062017-134649/pt-br.php)**.

2017. Pós - Graduação Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia (Mestrado em Hemoterapia e Biotecnologia) - Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2017. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17155/tde-07062017-134649/pt-br.php>.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA. Manual. **Doença de von Willebrand**, Brasília, p. 1-44, 1 jan. 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tratamento_willebrand.pdf.

SIMPÓSIO DISCUTE TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA, 2017, Mato Grosso. Hemofilia. Notícias. 2017. Disponível em: <http://www.mt.gov.br/-/8862214-simposio-discute-tratamento-de-disturbios-da-coagulacao-sanguinea>.

SÍNDROMES HEMORRÁGICAS. Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/protocolos/1_09.pdf. Acesso em: 28 jun. 2019.

SOARES, Célio; GONÇALVES, João; MONTEIRO, Denise. Artigo Original. **PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS EM ADOLESCENTES COM MENORRAGIA**, Teresópolis, 2016. Disponível em: http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=591.

VITA, Natalia. **O FATOR DE VON WILLEBRAND, LIGAÇÃO COM O FATOR VIII E ESTUDO DA ADAMTS - EM PACIENTES COM SINDROME ANTIFOSFOLIPIDE PRIMARIA**. 2014. TESE (DOUTORADO EM CIÊNCIAS) - FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE SÃO PAULO, SÃO PAULO, 2014. Disponível em: www.teses.usp.br/.../publico/NataliaMastantuonoNascimentoVita.pdf.

VON Willebrand Disease. New York, 2019. Disponível em:
<https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Von-Willebrand-Disease>.