

Diagnóstico laboratorial das coagulopatias: enfoque na doença de von Willebrand

Laboratory diagnosis of coagulopathies: focus on von Willebrand's disease

Diagnóstico de laboratório de las coagulopatías: foco en la enfermedad de von Willebrand

Recebido: 27/10/2022 | Revisado: 02/11/2022 | Aceitado: 04/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Ádria da Costa Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-7677>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: adriabrito38@gmail.com

Samara Simões Barbosa Melo de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-3838>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: vlogsamara1@gmail.com

Yasmin Lima Backsmann

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3822-3237>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: yasbacksmann@gmail.com

Aline Emanuela Souza Mafra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-9096>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: mafraline1999@gmail.com

Haroldo Jesus dos Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-9438>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: haroldobiomed@gmail.com

Bruna da Silva Souza Avelino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-6176>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: bruna.avelino@uniltonlins.edu.br

Resumo

As coagulopatias são reconhecidas cientificamente como anormalidades que acometem a estrutura plasmática coagulante. O tipo de coagulopatia mais comum entre os indivíduos é a Doença de Von Willebrand (DVW), vista como um tipo de origem hereditária, que pode se manifestar desde o nascimento, ou em algum evento da vida adulta, bem como ser assintomática e não diagnosticada, interferindo e prejudicando a função coagulante do organismo dos indivíduos acometidos. Esta pesquisa teve por objetivo analisar os fatores genéticos, clínicos e ambientais que favorecem e corroboram com a precisão do diagnóstico para a DVW. Utilizou-se das metodologias de revisão bibliográfica e de análise documental. Tratou-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza básica, com objetivos descritivos e procedimento bibliográfico. Os resultados encontrados evidenciam que a DVW afeta o FVW, essencial para o processo de coagulação, sendo considerada a coagulopatia mais comum, apesar dos casos de subnotificação da doença. A conclusão da pesquisa indica que a precisão do diagnóstico laboratorial deve levar em consideração os fatores genéticos e clínicos, além de valer-se de testes de triagem e adicionais para diagnosticar o tipo e subtipo da doença, em prol da aplicação do tratamento mais efetivo.

Palavras-chave: Coagulopatias; Diagnóstico; Von Von Willebrand.

Abstract

Coagulation disorders are scientifically recognized as abnormalities that affect the clotting plasma structure. The most common type of coagulopathy among individuals is Von Willebrand Disease (VWD), seen as a type of hereditary origin, which can manifest from birth, or in some event of adult life, as well as being asymptomatic and undiagnosed., interfering and harming the clotting function of the body of affected individuals. This research aimed to analyze the genetic, clinical and environmental factors that favor and support the accuracy of the diagnosis for VWD. Methodologies of literature review and document analysis were used. It was a research with a qualitative approach, of a basic nature, with descriptive objectives and bibliographic procedure. The results found show that DVW affects the VWF, essential for the clotting process, being considered the most common coagulopathy, despite cases of underreporting of the disease. The conclusion of the research indicates that the accuracy of laboratory diagnosis must take into account genetic and clinical factors, in addition to using screening and additional tests to diagnose the type and subtype of the disease, in order to apply the most effective treatment.

Keywords: Coagulopathies; Diagnosis; Von Von Willebrand.

Resumen

Los trastornos de la coagulación se reconocen científicamente como anomalías que afectan la estructura del plasma de coagulación. El tipo de coagulopatía más común entre los individuos es la Enfermedad de Von Willebrand (EVW), vista como un tipo de origen hereditario, que puede manifestarse desde el nacimiento, o en algún evento en la vida adulta, además de ser asintomática y no diagnosticada, interfiriendo y perjudicando la función de coagulación del cuerpo de las personas afectadas. Esta investigación tuvo como objetivo analizar los factores genéticos, clínicos y ambientales que favorecen y respaldan la precisión del diagnóstico de la EVW. Se utilizaron metodologías de revisión de literatura y análisis de documentos. Fue una investigación con enfoque cualitativo, de carácter básico, con objetivos descriptivos y procedimiento bibliográfico. Los resultados encontrados muestran que la DVW afecta el VWF, esencial para el proceso de coagulación, siendo considerada la coagulopatía más común, a pesar de los casos de subregistro de la enfermedad. La conclusión de la investigación indica que la precisión del diagnóstico de laboratorio debe tener en cuenta factores genéticos y clínicos, además de utilizar tamizaje y pruebas complementarias para diagnosticar el tipo y subtipo de la enfermedad, a fin de aplicar el tratamiento más efectivo.

Palabras clave: Coagulopatías; Diagnóstico; Von Willebrand.

1. Introdução

As coagulopatias podem ser caracterizadas, em termos genéricos, como “distúrbios de coagulação e hemorragias”. As mesmas ocorrem quando os parâmetros dos fatores de coagulação se perdem, estão danificados ou quando o número de plaquetas sanguíneas se encontra debilitado. Podem ser subdivididas em dois grupos, as coagulopatias hereditárias e as adquiridas. De modo geral, os pacientes acometidos por algum tipo de coagulopatia podem apresentar sintomas de sangramentos de graus variados, quer sejam espontâneos ou pós-traumáticos, desde o nascimento ou por diagnóstico ocasional.

Enquanto as coagulopatias adquiridas acometem os indivíduos que eram assintomáticos, sem histórico de casos familiares e que tendem a ter manifestações mais graves. As coagulopatias hereditárias, em geral, acompanham o histórico de saúde dos indivíduos acometidos durante toda a vida. O diagnóstico das coagulopatias hereditárias é de grande importância, de modo a aplicar terapias eficientes para promover a qualidade de vida dos pacientes que irão conviver com algum tipo de doença hemorrágica de uma ou mais proteínas plasmáticas ou fatores plasmáticos da coagulação.

A coagulação sanguínea é possibilitada pela integridade dos fatores de coagulação, que possibilita que o organismo humano seja capaz de parar uma determinada hemorragia. Quando os fatores de coagulação sofrem interferências plasmáticas, o organismo do indivíduo acometido perde a capacidade de coagulação e o mesmo passa a conviver com algum tipo de doença hemorrágica, o que influi em sérios riscos e interfere na qualidade de vida se não houver o preciso diagnóstico e aplicação de terapias reversivas (no caso de algumas coagulopatias adquiridas) ou estabilizantes (no caso das coagulopatias hereditárias).

O objetivo desta pesquisa foi analisar os fatores genéticos, clínicos e ambientais que favorecem e corroboram com a precisão do diagnóstico para a Doença de Von Willebrand. Para isso, os objetivos específicos da pesquisa foram dedicados a: apresentar o conceito e aspectos gerais das coagulopatias adquiridas e hereditárias; conceituar a Doença de Von Willebrand e seus tipos de manifestações; destacar os fatores genéticos, clínicos e ambientais vinculados com as manifestações da Doença de Von Willebrand; reportar a importância da precisão do diagnóstico clínico/laboratorial da Doença de Von Willebrand para a efetividade da terapia de estabilização.

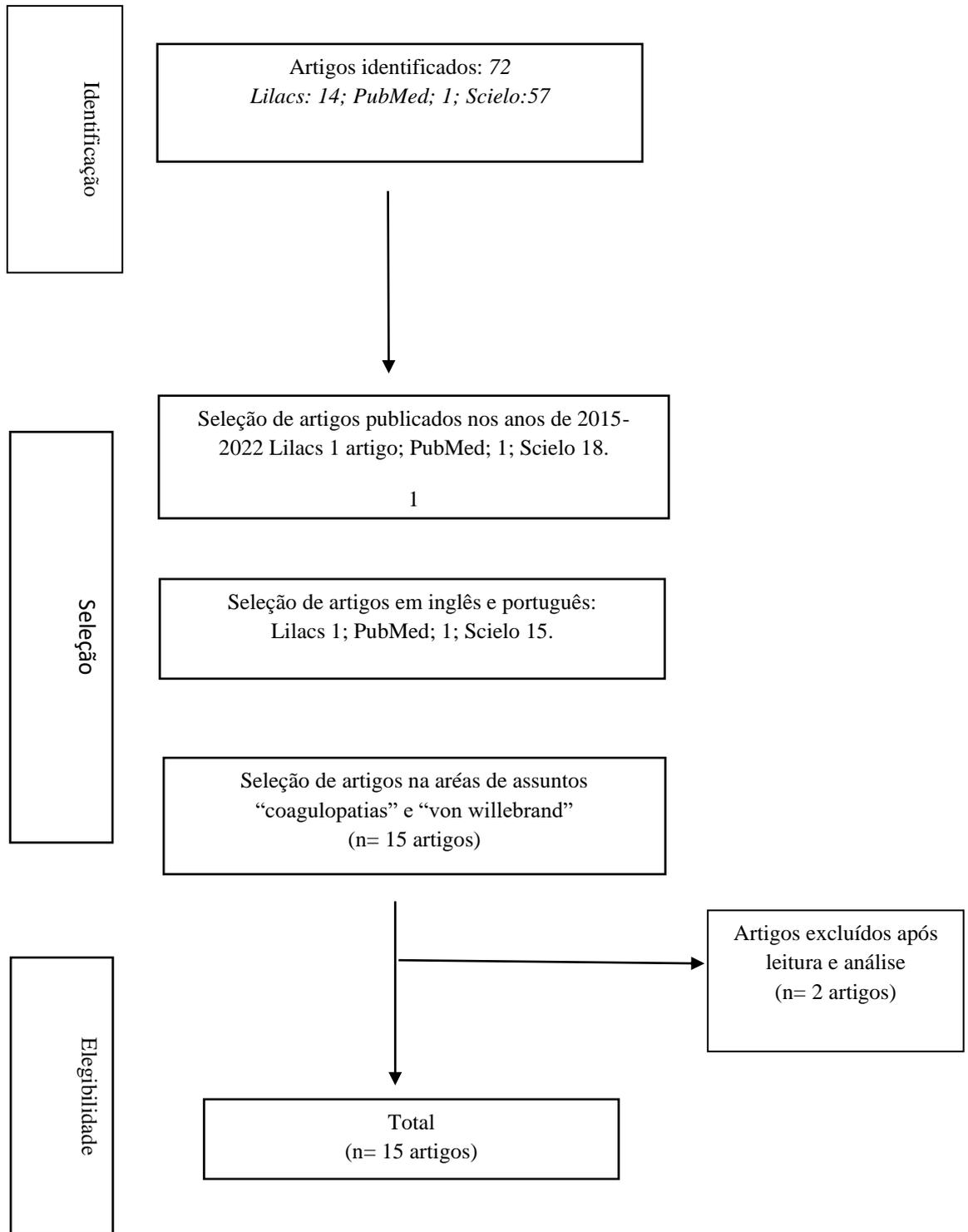
2. Metodologia

Adotou-se a metodologia de revisão integrativa da literatura para fundamentar a pesquisa com resultados extraídos de estudos científicos, livros e dados estatísticos relevantes. Tratou-se de uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza básica, com objetivos descriptivos e de procedimento bibliográfico. Os estudos científicos foram buscados nas bases de dados do Google Acadêmico, *Lilacs*, *PubMed* e *SciELO*, com os seguintes descritores: “coagulopatias” e “von willebrand”. Os critérios de seleção adotados foram: ano de publicação entre 2015 e 2022; idioma português. Na ausência dos critérios anteriores os estudos foram eliminados da apreciação desta pesquisa.

O desenvolvimento da pesquisa encontra-se subdividido em dois capítulos. No primeiro capítulo do desenvolvimento (2) e seus respectivos subcapítulos, apresenta-se os fatores de coagulação sanguínea, bem como o conceito e aspectos gerais das coagulopatias adquiridas e hereditárias, destacando as complicações destas para a saúde humana. Já no segundo capítulo do desenvolvimento (3) e seus respectivos subcapítulos, destaca-se os aspectos gerais da Doença de Von Willebrand, discorrendo sobre as suas manifestações dos tipos 1, 2 e 3, bem como os fatores genéticos, clínicos e ambientais, além de descrever sobre a importância e aspectos do diagnóstico clínico/laboratorial para a efetividade da estabilização do quadro clínico do paciente em prol de uma melhor qualidade de vida. Vale ressaltar que este trabalho por ser uma revisão de literatura não há necessidade de ser submetida há um comitê de ética e pesquisa.

Com aplicação dos métodos descritos, na base de dados *Lilacs* obteve 14 resultados, na base de dados *PubMed*, houve somente 1 resultado e na base de dados *Scielo* foi encontrado 57 artigos. Após isso foram aplicados os critérios de inclusão, artigos publicados nos anos de (2015-2022), obteve os seguintes resultados 1 (*Lilacs*); 1 (*PubMed*); 18 (*Scielo*). Em seguida foi selecionado artigos nos idiomas em português, inglês e espanhol e como resultados encontrou-se 1 (*Lilacs*); 1 (*PubMed*); 15 (*Scielo*). Ao buscar por artigos que se enquadram nas áreas dos assuntos “coagulopatias” e “von willebrand” obteve 17 resultados das bases de dados mencionadas. Após uma análise, avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão foram selecionados 17 artigos para obtenção dos resultados e a posterior elaboração da discussão, como esquematizado na Figura 1, e que se encontra descritos no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autores, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Quadro 1 - Artigos selecionados para revisão integrativa.

Autor	Título	Objetivos	Principais Resultados
Cararo, E. C. &, 2022	Caracterização e diagnóstico da doença de Von	Tem como objetivo definir, classificar, descrever seus principais sintomas, métodos de diagnóstico bem como, formas terapêuticas da doença.	O diagnóstico correto pode levar a identificação do subtipo da doença, sendo de suma importância para a administração de um tratamento voltado a cada necessidade do paciente com DvW.
Freitas, S. S. 2017	Caracterização molecular da doença de Von Willebrand tipo 2	Investigar as bases moleculares de uma coorte de pacientes diagnosticados com DVW tipo 2.	A variante Pro1266Leu foi detectada em um probando neste estudo. Alguns estudos sugerem que esta variante está associada ao tipo 1 e ao subtipo 2B da DVW.
Han H, Yang L, Liu R. 2020.	Mudanças proeminentes na coagulação sanguínea de pacientes com infecção por SARS-CoV-2	Nosso objetivo é investigar a função de coagulação sanguínea de pacientes com infecção por SARS-CoV-2.	Em comparação com controles saudáveis, a atividade no tempo da protrombina (PT-act) foi menor em pacientes com SARS-CoV-2. O tempo de trombina em pacientes críticos com SARS-CoV-2 também foi menor do que no controle.
Herculano, M. M. S. &. 2020	Doença de Von Willebrand na gestação: um relato de caso	Relatar um caso de uma gestante portadora da Doença de Von Willebrand.	O período intraparto e puerpério, constituem os momentos mais críticos, sendo mandatória maior atenção da equipe multiprofissional. As intervenções implementadas pela equipe de enfermagem proporcionaram conforto, autonomia e segurança para o autocuidado da mulher.
Kawecki C, Lenting PJ, Denis CV. 2017.	Fator de von Willebrand e inflamação	É uma glicoproteína plasmática mais conhecida por seu papel hemostático crucial em servir como uma ponte molecular ligando plaquetas a componentes subendoteliais após lesão vascular.	Uma ligação mais direta entre o VWF e a inflamação tornou-se aparente com a descoberta de que o VWF é capaz de recrutar leucócitos, seja por ligação direta de leucócitos ou pelo recrutamento de plaquetas que, por sua vez, atrairão leucócitos.
Lillicrap, D. 2020	Coagulação intravascular disseminada em pacientes com pneumonia 2019-nCoV	Descrevem sua experiência com a associação de pneumonia 2019-nCoV e coagulação intravascular disseminada (DIC) nos primeiros 6 semanas da epidemia.	As observações de Tang e colegas fornecem evidências precoces de que é necessária vigilância aprimorada para identificar o surgimento de CID em pacientes com pneumonia 2019-nCoV.
Longo, D. F. 2019	Diagnóstico tardio de coagulopatia hereditária após expontia de terceiro molar	Teve como objetivo revisar a literatura e relatar um caso de complicação pós-operatória em um paciente portador de coagulopatia hereditária não diagnosticada.	Foi possível concluir com este trabalho que a cirurgia oral pode ser realizada em pacientes portadores de distúrbio hemorrágico hereditários, sempre atrelados a realização de um plano de tratamento adequado em cooperação com o hematologista/hemoterapeuta, a fim de minimizar o risco hemorrágico.
Lustosa, N. H. R. & 2020.	Fatores genéticos, clínicos e laboratoriais da doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura	Trata-se de uma revisão bibliográfica, que visa recuperar o conhecimento científico acumulado sobre fatores genéticos, clínicos e laboratoriais da doença de von Willebrand.	Não resta dúvida de que é mais necessário aprender sobre os ciclos de vida naturais e patológicos do FVW, e os mais recentes estudos genéticos de larga escala fornecem bons pontos de partida para futuras investigações.
Mauthe M, Orhon I, Rocchi C. 2018	A cloroquina inibe o fluxo autofágico ao diminuir a fusão autofagossomo-lisossomo	Investigamos se o CQ inibe a autofagia pelo mesmo mecanismo que outros inibidores lisossômicos, em particular o BafA 1, usando microscopia de imunofluorescência de alto conteúdo, microscopia eletrônica e ensaios de autofagia funcional.	Indicam que CQ não diminui substancialmente a acidez lisossomal, e os lisossomos retêm sua capacidade de degradar o material liberado.
Pinheiro, Y. T. &. 2017	Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura	Nesse estudo fazer 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.	As alterações apresentadas nas coagulopatias são expressas com herança genética, quadro clínico e laboratorial variáveis. Etiologicamente, essas doenças hereditárias podem ser classificadas de acordo com as seguintes deficiências dos seguintes fatores: fibrinogênio, protrombina, von Willebrand e fatores V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII, sendo a deficiência do fator VIII

			ligada à hemofilia tipo A e a do fator IX à hemofilia tipo B4,6.
Rezende, B. M., Figueiredo A. M. 2021	Diagnóstico laboratorial da doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura	Foi revisar a literatura existente para descrever a doença e os exames laboratoriais para o diagnóstico das alterações ocasionadas na hemostasia a fim de evidenciar a importância do conhecimento pelos profissionais da saúde e proporcionar melhor acompanhamento dos pacientes.	O FVW atua na homeostasia primária e na formação do tampão plaquetário, realizando a conexão entre a plaqueta e o colágeno.
Tang, Bai H, Chen X. 2020	O tratamento anticoagulante está associado à diminuição da mortalidade em pacientes graves com doença de coronavírus 2019 com coagulopatia	A aplicação de heparina na COVID-19 foi recomendada por alguns consensos de especialistas devido ao risco de coagulação intravascular disseminada e tromboembolismo venoso.	Havia 449 pacientes com COVID-19 grave inscritos no estudo, 99 deles receberam heparina (principalmente com heparina de baixo peso molecular) por 7 dias ou mais. D-dímero, tempo de protrombina e idade foram positivos, e a contagem de plaquetas foi negativa, correlacionada com mortalidade em 28 dias na análise multivariada.
Teles, W. S. & 2021	Terapêutica das coagulopatias em pacientes atendidos no hemocentro de uma região do nordeste brasileiro.	Foi avaliar o perfil epidemiológico e tratamento das coagulopatias em pacientes atendidos no Hemocentro, durante os anos de 2018 e 2019. No total foram analisados 242 prontuários de pacientes, e tabulados em frequência absoluta utilizando variáveis epidemiológicas, tipo de hemofilia, e uso dos fatores de coagulação.	Os resultados mostraram que dos 242 pacientes portadores de coagulopatias, 154 (63,6%) eram sexo masculino e 87(36,4%), destes, 113 (47%) apresentaram hemofilia A, com maior prevalência entre 16 à 30 (43%) anos. A hemofilia B 18 (8%) pacientes, com faixa etária entre 36 a 50 (33%) anos. Em relação a localização a região urbana apresentou a maior prevalência para os portadores de hemofilia do tipo A.
Toritsu T, Toritsu K, Lee IH. 2013	A autofagia regula o processamento das células endoteliais, a maturação e a secreção do fator de von Willebrand	Demonstramos que WPBs são frequentemente encontrados perto ou dentro de autofagossomos e que os autofagossomos endoteliais contêm proteína VWF abundante.	Assim, a autofagia regula a secreção endotelial do VWF e a inibição farmacológica transitória do fluxo autofágico pode ser uma estratégia útil para prevenir eventos trombóticos.
Ware LB, Eisner MD, Thompson BT. 2004	Significado do fator de Von Willebrand em pacientes sépticos e não sépticos com lesão pulmonar aguda	Hipotizamos que os níveis plasmáticos do fator von Willebrand (VWF), um marcador de ativação e lesão endotelial, estariam associados a resultados clínicos em lesão pulmonar aguda (LPA) e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).	Um grande estudo multicêntrico e randomizado de uma estratégia ventilatória protetora para ALI/ARDS, níveis plasmáticos elevados de VWF foram independentemente associados a mais falência orgânica sistêmica e mortalidade, sugerindo que o grau de ativação e lesão endotelial pulmonar e sistêmica pode ser um importante determinante dos resultados clínicos em pacientes com lesão pulmonar clínica.

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Fatores de Coagulação e as Coagulopatias

A coagulação sanguínea ocorre pela passagem do sangue em forma líquida para a forma de gel sólido, o qual é denominado por coágulo sanguíneo ou trombo, tendo por objetivo a contenção da hemorragia. A hemorragia é provocada pela lesão decorrente da danificação da parede de um vaso sanguíneo. Ocorrendo a lesão, haverá o sangramento intracorpóreo ou extracorpóreo. Entende-se por hemorragias intracorpóreas aquelas que ocorrem quando o sangramento é interno. Enquanto as hemorragias extracorpóreas são aquelas em que o sangramento é externo, visível aos olhos. Ambos os tipos de hemorragias são provocados pela lesão dos vasos sanguíneos (Cararo et al., 2022).

Importa destacar que é comum que, diariamente, ocorram pequenos sangramentos no corpo humano, o que, na maioria das vezes, são contidos pelo próprio organismo. As hemorragias pequenas conseguem ser contidas pelo denominado “tampão plaquetário”, formado por plaquetas contidas nas paredes internas dos vasos sanguíneos (endotélio). Já nas hemorragias advindas de lesões maiores, o tampão plaquetário pode não ser suficiente para contê-las, iniciando-se então o processo chamado de “cascata de coagulação” (Teles et al., 2021).

É justamente na função de contenção das hemorragias que a coagulação possui um papel importante. Como afirma o estudo de Freitas (2017), a cascata de coagulação é o processo que tem por função a transformação do sangue na condição líquida para um gel de consistência gelatinosa capaz de parar uma hemorragia. Tal transformação dá origem ao coágulo sanguíneo, que terá a função de reforçar o tampão plaquetário, contribuindo assim para cessar as hemorragias de maior extensão, quer sejam internas ou externas.

Entende-se por fatores de coagulação as proteínas presentes no sangue, as quais agem como principais intervenientes na formação da cascata de coagulação e contenção das hemorragias. Os fatores de coagulação são diversos e enumerados por algoritmos romanos. Tais fatores permanecem inativos no sangue, sendo ativados e convertidos em enzimas (substâncias químicas), que são capazes de atuar e de permitir a passagem de uma etapa para a outra no processo de formação do coágulo sanguíneo (Cararo et al., 2022).

Os fatores de coagulação vão do I ao XVII, respeitando a função de cada um de acordo com a sua ordem numérica. Sendo eles elencados abaixo, na Tabela 1:

Tabela 1 - Fatores de coagulação sanguínea.

Fator	Classificação
Fator I	Fibrinogênio
Fator Ia	Fibrina
Fator II	Protrombina
Fator IIa	Trombina
Fator III	Fator tecidual
Fator IV	Cálcio
Fator V	-
Fator VI	-
Fator VII	-
Fator VIII	-
Fator IX	-
Fator X	-
Fator XI	-
Fator XII	-
Fator XIII	-

Fonte: Elaboração da autora (2022).

A ativação dos fatores de coagulação e a produção das enzimas necessárias respeita a ordem destes fatores, sendo que a ativação do último dá continuação ao sequenciamento da ativação dos demais. O processo de interrupção das hemorragias sanguíneas é conhecido por homeostase. De acordo com estudo de Longo (2019, p. 17)

Existindo algum tipo de anormalidade nos fatores de coagulação, o sequenciamento de ativação dos fatores e produção das enzimas necessárias para a formação do coágulo sanguíneo restará comprometido. Tais condições são denominadas de coagulopatias. As coagulopatias são compreendidas como anormalidades presentes nos mecanismos de coagulação sanguínea. Estas, também são denominadas por “doenças hemorrágicas”, justamente, por prejudicam o processo natural de coagulação do sangue e dificultam a interrupção das hemorragias (Teles et al., 2021).

Das coagulopatias: adquiridas e hereditárias

As coagulopatias adquiridas, a causa é a produção de anticorpos que agem contra os fatores de coagulação, inibindo-os e impossibilitando a ativação destes no processo de formação da cascata de coagulação. A produção dos anticorpos inibidores pode estar associada a doenças ou mesmo ser de origem genética. Já as coagulopatias hereditárias resultam de

deficiências presentes na estrutura de coagulação ou na quantidade de uma ou mais de uma das proteínas plasmáticas (Pinheiro et al., 2017).

As coagulopatias de origem adquirida são mais raras, sendo mais comuns as coagulopatias hereditárias. Os indivíduos que convivem com as coagulopatias hereditárias podem apresentar episódios hemorrágicos com sangramento variável desde o nascimento ou serem diagnosticados em eventuais episódios hemorrágicos ou em estado clínico pós-operatório e em exames periódicos (Herculano et al., 2020).

O tipo de coagulopatia de origem hereditária, considerando o mais comum, apesar dos casos de subnotificação, é a Doença de Von Willebrand, a qual é o objeto de estudo desta pesquisa. Por isso, a abordagem do diagnóstico será focada na DVW.

Da Classificação da Doença de Von Willebrand

A Doença de Von Willebrand é considerada uma coagulopatia congênita de origem hereditária, sendo o tipo mais frequente a acometer os indivíduos. O MS (2015), estima que cerca de 0,8 a 2% dos indivíduos são diagnosticados com a DVW (Brasil, 2015).

A DVW é conceituada como sendo uma alteração quantitativa ou qualitativa do fator de Von Willebrand (FVW), que provoca anormalidade na produção da proteína plasmática de adesão essencial ao processo de hemostasia primária, o qual possui três importantes funções (tipos 1, 2 e 3) (Lustosa et al., 2017). Podendo afetar indivíduos de ambos os sexos, mas, com maior prevalência entre o sexo feminino (Teles et al., 2021).

O FVW é sintetizado e secretado no endotélio vascular, que, a partir de tal processo, permite a formação da parte da matriz perivascular. Tal fator é essencial para que haja a promoção da fase de adesão plaquetária do processo de hemostasia, o qual ocorre por meio de uma ligação com um receptor presente na superfície da membrana das plaquetas (glicoproteína Ib/IX), o que possibilita a ligação destas plaquetas à parede do vaso sanguíneo lesionado (Rezende & Figueiredo, 2021).

O gene do FVW localiza-se no braço curto do cromossomo 12 (12p13.3), sendo ele um gene considerado extenso, com 52 exons distribuídos ao longo dos 178 kilobases (kb), considerado altamente conservado entre diversas espécies. O RNA (ácido ribonucleico) mensageiro (mRNA) do FVW possui aproximadamente 8.8 kb. Já a estrutura do FVW compreende a um pré-pro-FVW, o qual é composto por um peptídeo sinal de 22 aminoácidos (aa), de um propeptídeo (ppFVW) com 741aa e a 18 proteína madura com 2.050aa (Freitas, 2017).

O FVW é necessário para manter os níveis normais do FVIII plasmático, ele estabelece uma ligação entre o colágeno do subendotélio e as plaquetas que auxiliam na formação do tampão plaquetário da coagulação, se fazendo presente na cascata de coagulação. Além disso, o FVW auxilia no transporte e proteção do FVIII da degradação proteolítica no plasma. Alguns fatores externos podem alterar os níveis do FVW de forma temporária, tais como o estresse, o exercício, a gestação, a inflamação ou a infecção (Pinheiro et al., 2017).

Os domínios específicos do FVW são responsáveis pelas suas duas funções principais (ligar o colágeno do subendotélio e as plaquetas que auxiliam na formação do tampão plaquetário da coagulação + auxiliar no transporte e proteção do FVIII da degradação proteolítica no plasma). Quando a coagulação é estimulada, os receptores de plaquetas são ativados, o FVW liga-se a esses receptores ativados e ao receptor de glicoproteína Ib (GPIb) plaquetária, ocorrendo assim a formação de um complexo com a glicoproteína IX (GPIX) e a glicoproteína V (GPV), possibilitando que o FVW desenrole e acelere a produção das plaquetas e suas funções (Herculano et al., 2020).

Tipos de Manifestações da DVW: 1, 2 e 3

Como visto anteriormente, a DVW se manifesta em três tipos, do 1 ao 3. A alteração de tipo 1 é quantitativa, a qual, de acordo com o estudo de Cararo et al. (2022), acomete cerca de 60 a 80% dos casos de doença. O tipo 1 da DVW é definido como uma deficiência parcial do FVW (a mais frequente), podem apresentar sangramento com intensidade leve a moderada. O fenótipo heterogêneo deve-se a 3 subtipos: tipo 1 “plaqueta normal” (quantidade e função 40 normal de FVW intraplaquetário); tipo 1 “plaqueta baixa” (baixa quantidade do FVW, mas com função normal); mas com a função normal); tipo 1 “plaqueta discordante” (quantidade normal de FVW com a função diminuída (Brasil, 2016, p. 39-40).

Outra alteração provocada pela DVW é a de tipo 2, compreendida como uma alteração de caráter qualitativo que, para Freitas (2017), acomete cerca de 20 a 35% dos casos diagnosticados da doença. O tipo 2 possui as seguintes características e subtipos: Subtipo 2A (redução da função dependente de plaquetas, associada à ausência dos multímeros intermediários e de alto peso molecular); subtipo 2B (maior afinidade pela GPIb da plaqueta e ausência dos altos pesos moleculares); subtipo 2M (redução da função dependente de plaquetas não associada a perda dos multímeros de alto peso molecular); subtipo 2N – Normandy (perda da afinidade de ligação ao fator VIII: C) (Brasil, 2016, p. 40).

Já a alteração de tipo 3, é classificada como quantitativa, representada por “níveis plasmáticos e plaquetários indetectáveis do FVW, o que ocasiona manifestações hemorrágicas graves” (Brasil, 2016, p. 40). Para Cararo et al. (2022), esse é o tipo mais raro da DVW. Alguns fatores podem estar associados e servirem de base para a precisão do diagnóstico clínico e laboratorial da DVW, sendo eles os fatores genéticos, clínicos e laboratoriais, os quais serão conceituados e apresentados pelo próximo subcapítulo desta pesquisa.

Fatores genéticos, clínicos e laboratoriais

De acordo com Cararo et al. (2022), alguns fatores contribuem para a precisão do diagnóstico clínico e laboratorial da DVW, sendo eles de origem genética, clínica e laboratorial. Sendo a DVW a principal coagulopatia congênita hereditária entre indivíduos nascidos, coexistindo ainda a confirmação de subnotificações pela inexistência de diagnóstico para tal condição, é importante que haja um conhecimento sobre tais fatores para que o diagnóstico seja assertivo.

No rol dos fatores genéticos, pode-se falar das mutações que afetam o FVW e que auxiliam na classificação da DVW em tipo 1, 2 e 3, bem como os respectivos subtipos da doença de tipo 2. Em relação ao tipo 1, as mutações genéticas missenses (troca de sentido) são as mais comuns, identificadas em aproximadamente 65% dos casos. As mutações missenses, principalmente, quando ocorridas no D3, influenciam na diminuição do tempo de estadia do FVW (comumente de 24h) em até 15 vezes. Dentre as mutações possíveis, a variante p. Arg1205His é a mais bem caracteriza e a mais comum de ser identificada (Cararo et al., 2017).

No que cerne as mutações genéticas identificadas para o tipo 2 da DVW, estas abrangem as mutações de sentido trocado, ocorrendo em vários locais e agem através de uma gama de mecanismos que resultam na perda de multímeros HMW (diminuição do peso molecular) e, em alguns casos, no IMW (peso molecular intermediário). Tais mutações podem ser indicadas como: a) prejuízo na montagem de dímero (no domínio CK); b) prejuízo da montagem multímero (domínios D3 e D2); maior predisposição a ADAMTS13 (domínios A1 e A2); retenção intracelular (domínios D3, A1 e A2) (Cararo et al., 2017).

Com relação as mutações genéticas percebidas na DVW tipo 3, identificou-se a afetação de ambos os alelos por mutações de origem nula e missense, as quais resultam na falta da secreção FVW da célula. A maioria dos casos de DVW do tipo 3 apresentam a presença de dois alelos nulos, os quais não produzem quantidade suficiente de FVW (Cararo et al., 2017).

Com relação aos fatores ou sintomas clínicos observáveis na DVW, pode-se destacar: hematomas e epistaxe (em crianças); hematomas, menorragia e sangramento de feridas leves, principalmente, após cirurgias e extrações dentárias (Longo,

2019). A menorragia é um sintoma que acomete mais as mulheres com a DVW, além de apresentar sintomas como perda excessiva de sangue no período menstrual e necessidade de histerectomia (Cararo et al., 2022).

De uma possível associação com a COVID-19

A COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 é um novo tipo de infecção que causou grandes danos para a população a nível mundial. Apesar de que muitas pessoas desenvolveram a doença de diversas formas, umas mais graves outras moderadas. O risco de mortalidade foi a maioria em idosos, pacientes com doenças cardiovasculares e diabéticos. Aqui discuto uma associação das complicações da COVID-19 com o nível de fator von Willebrand, que é um importante marcador para o prognóstico da disfunção endotelial, variando de acordo com o sexo, raça e idade. Sugiro que ocorra um estudo que abranja mais detalhadamente o nível de VWF em grupos positivos para SARS-CoV-2 com pessoas que tenham o curso leve e grave da doença.

Vários casos apontam problemas de coagulopatia em pacientes com COVID-19 com infecções graves (Obe BH, 2020; Tang N, 2020; Han H, 2020). Ressaltando que a COVID-19 pode deixar um estado de hipercoagulabilidade e ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (DIC) (Obe BH, 2020; Li T, 2020; Lilicrap D, 2020). A disfunção das células endoteliais causadas pela infecção pode resultar um estado hipercoagulável pelo excesso de trombina, D-Dimer elevado e problemas com fibrinólise que junto a hipóxia, pode estimular a trombose em pacientes com COVID-19 (Tang N, 2020; Li T, 2020). O tratamento anticoagulante com formação de coagulação bloqueada por heparina, foi associada a um melhor prognóstico em pacientes com COVID-19 com coagulopatia induzida por sepse (SIC). O medicamento anticoagulação Dipyridamole pode ser muito benéfico como profilaxia para complicações da COVID-19 (Liu X, 2020).

Gostaria de apontar uma possível conexão do fator von Willebrande e da gravidade da COVID-19. A doença VWF é um fator muito importante no sistema de coagulação, embora pouco conhecido, onde é secretado pelas células endoteliais. A secreção de múltiplos VWF de organelas intracelulares conhecidas como corpos Weibel-Palade é necessária para a obtenção plaquetárias às paredes danificadas dos vasos. Ressaltando o nível de VWF no plasma que é um indicador de ativação e danos endoteliais (Kawecki C, 2017). A doença também é um marcador de lesão endotelial pulmonar e alguns estudos sugerem que o nível de VWF pode estar ligado à SDRA e à Lesão Pulmonar Aguda (ALI) (Ware LB, 2004; El Wahsh R, 2011). Além disso, a cloroquina, a droga que mostrou eficácia potencial no início da pandemia, inibe a autofagia e, pode influenciar o nível de multimeros VWF segregados, uma vez que a autofagia desempenha um papel essencial da secreção de VWF (Torisu T, 2013; Mauthe M, 2018).

Resumindo todos esses fatos, que o nível de VWF pode ser usado como um preditor da gravidade dos sintomas da COVID-19. Sugiro que sejam realizados estudos abrangentes de correlação nível/atividade da VWF com os sintomas da COVID-19 e a taxa de mortalidade, que inclusive foi tão expressiva nesse processo de “estabilidade” da doença.

Aspectos gerais do diagnóstico laboratorial para a DVW

Um diagnóstico tardio ou incorreto, como hemorragias provocadas por procedimentos cirúrgicos ou extrações dentárias, provocadas pela DVW não diagnosticada previamente, é de grande importância que haja precisão no diagnóstico laboratorial (Longo, 2019).

O relatório do MS (2016) afirma que o diagnóstico da DVW deve ocorrer em três etapas, sendo elas: 1 – a identificação clínica do caso (diagnóstico clínico); 2 – o diagnóstico e definição do tipo da DVW (diagnóstico laboratorial); 3 – a caracterização do subtipo da doença (para os casos de DVW tipo 2), (diagnóstico laboratorial). Alguns testes laboratoriais são aplicados ao diagnóstico da DVW, sendo eles: o teste de triagem e os testes adicionais (caso haja necessidade) (Brasil, 2016).

O teste de triagem deverá analisar: o tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TPPA); a Determinação do FVIII:C; a Determinação do FVW:Ag; a Determinação da Função do FVW (FVW:RCo; FVW:Ativ; FVW:CB). A requisição dos testes adicionais deverá ocorrer quando o paciente for diagnosticado com a DVW do tipo 2, de modo a caracterizar o subtipo da doença. Nos testes adicionais, deverão ser avaliadas: a Agregação plaquetária com Ristocetina em baixas doses (RIPA); a Ligação FVW ao fator VIII:C; a Distribuição dos múltimeros do FVW; e o Sequenciamento do gene do FVW (Brasil, 2016).

Cararo et al. (2022) indicam que no diagnóstico laboratorial da DVW alguns testes se demonstram eficazes, tais como: **a testagem do Cofator Ritostecina**, que determina o FVW:RCo por meio da utilização do plasma diluído em diferentes concentrações e quantidades padronizadas de ristocetina e plaquetas; **a testagem do FVW:Ag**, sendo indicado como ideal a testagem pela técnica Elisa que, pela predisposição de anticorpos contra a proteína, corrobora na mensuração da sua quantidade total no plasma; **a testagem de determinação da relação entre FVW:RCo/FVW:Ag**, que determina a anormalidade quantitativa ou qualitativa, relação igual ou superior a 0,7 indica proporção para o tipo 1, enquanto relação inferior a 0,7 indica proporção para o tipo 2; **a testagem de Agregação Plaquetária Induzida pela Ristocetina**; **o teste de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB)**, bastante utilizado na Austrália e Europa, que corrobora para o diagnóstico quantitativo ou qualitativo dos tipos de DVW; **o teste de ligação do FVIII**, também induzido pela técnica Elisa, importante para o diagnóstico do subtipo de DVW 2N, os pacientes com os tipos 1 e 2 ou heterozigotos apresentam níveis intermediários, enquanto os pacientes com o subtipo 2N apresentaram valores normais; **o teste de análise multimérica do FVW**, realizado por meio da eletroforese em gel que proporciona a análise da migração e diferenças entre os diversos múltimeros do FVW.

Rezende e Figueiredo (2021) indicam que a precisão do diagnóstico da DVW deve respeitar os critérios de avaliação do 1 ao 3 do MS. Todavia, é justamente o diagnóstico laboratorial, valendo-se de todas as testagens necessárias, que poderá indicar com uma maior precisão a presença da DVW e o respectivo subtipo se o tipo primário identificado for o 2.

Os riscos de um diagnóstico tardio podem ofertar uma série de prejuízos para a saúde dos indivíduos portadores da DVW e não diagnosticados previamente, principalmente, se estes indivíduos foram submetidos a processos e intervenções cirúrgicas, dos mais variados graus, ou sofrerem lesões traumáticas medianas e graves, o que implicará na dificuldade de contenção dos episódios hemorrágicos (Teles et al., 2021).

Para Cararo et al. (2022) é justamente o diagnóstico preciso que poderá trazer a possibilidade de um efetivo tratamento em prol da reversão das condições anticoagulantes provocadas pelas anormalidades do FVW em decorrência da presença da DVW. Há uma necessidade de avaliação multidisciplinar que leve em consideração a avaliação de casos familiares, sintomas clínicos e, posteriormente, análises laboratoriais (Herculano et al., 2020).

O tratamento para ser aplicado aos casos de DVW deve levar em consideração o tipo e o respectivo subtipo da doença, por isso, faz-se necessário que o diagnóstico seja preciso, considerando a individualização de cada caso. Na maioria dos casos de DVW o tratamento é a base de DDAVP (desmopressina), uma substância análoga da vasopressina (hormônio antidiurético) que contribui para a liberação do FVW plasmático, podendo também ampliar os níveis do FVIII. O tratamento com a DDAVP é geralmente aplicado aos pacientes diagnosticados com os tipos 1 e algumas variantes do tipo 2 da DVW (Teles et al., 2021).

O tratamento de reposição do FVW deve ser considerado para os casos mais graves da DVW e que não apresentam resposta ao tratamento com o uso da DDAVP, o qual é feito por meio do uso de medicamentos adjuvantes (antifibrinolíticos), os quais ajudam na estabilização dos coágulos sanguíneos e contribuem para reduzir os episódios hemorrágicos (Freitas, 2017).

A efetividade do tratamento depende previamente da assertividade do diagnóstico para a DVW. O tratamento assertivo corrobora para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos portadores da DVW, uma vez que auxiliam na recomposição da normalidade dos mecanismos coagulantes plasmáticos, reduzindo as ocorrências de episódios hemorrágicos e a gravidade dos mesmos (Longo, 2019).

4. Conclusão

Os resultados encontrados a partir da seleção de livros e estudos científicos foram suficientes para atender aos objetivos desta pesquisa e para produzir uma resposta ao problema. Pode-se aqui responder ao problema afirmando que a precisão do diagnóstico clínico/laboratorial para a DVW é importante para oportunizar a condução do efetivo tratamento a ser aplicado de acordo com o tipo e subtipo da doença.

A pesquisa aferiu resultados que claramente evidenciam que os índices de indivíduos que convivem com algum tipo de coagulopatia, quer seja de origem adquirida (casos mais raros) ou hereditária (casos mais comuns), é relativamente alto. Os resultados estatísticos encontrados demonstram que dentre as coagulopatias congênitas hereditárias a mais comum é a DVW, apesar de ser reconhecida a condição de subnotificação dos casos.

A DVW apresenta anormalidades no FVW que prejudicam o processo de coagulação, afetando também as condições do FVIII, fatores coagulantes estes que são indispensáveis na contenção de episódios hemorrágicos. A complexidade dos tipos e subtipos da DVW deve ser considerada pelos profissionais biomédicos de modo a definir quais os testes de triagem e os adicionais que serão realizados em prol de um resultado mais assertivo.

A precisão do resultado diagnóstico ficou evidenciada pela pesquisa como altamente importante para conduzir a aplicação do efetivo tratamento, uma vez que, a depender do tipo e subtipo da DVW, os tratamentos poderão diferenciar-se de acordo com o grau da manifestação clínica da doença.

Considerando o reconhecimento da condição de subnotificação para a DVW, bem como os riscos que podem decorrer do diagnóstico tardio, recomenda-se que, antes de qualquer procedimento cirúrgico ou, além mesmo, de extração dentária, seja feita uma avaliação clínica e, se necessário, uma avaliação laboratorial, para diagnosticar ou descartar a DVW. Recomendação esta que deve ser aplicada, principalmente, para as mulheres, uma vez que a DVW se manifesta com maior prevalência entre os indivíduos do sexo feminino.

Referências

- Brasil. (2015). *Manual das coagulopatias hereditárias raras*. Ministério da Saúde.
- Brasil. (2016). *Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias*. Ministério da Saúde.
- Carraro, E. C. &. (2022). Caracterização e diagnóstico da Doença de Von Willebrand. *Renovare – Revista de Saúde e Meio Ambiente*, 1(9), 132-148. Disponível em: <http://book.uniguacu.edu.br/index.php/renovare/issue/view/98/111>. Acesso em: 01 set. 2022.
- El Wahsh, R., Amin, S. & Essa E. (2011). Valor diagnóstico do fator von Willebrand (VWF) em pacientes que sofrem de desconforto respiratório. *Eur Respir J*. 38:1686.
- Freitas, S. S. (2017). *Caracterização molecular da Doença de Von Willebrand tipo 2* [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais]. Repositório do campus de Belo Horizonte. https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-AXNFP4/1/caracteriza_o_molecular_da_doen_a_de_von_willebrand_tipo_2.pdf.
- Han, H., Yang, L., Liu, R. et al. (2020). Alterações proeminentes na coagulação sanguínea de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
- Herculano, M. M. S. &. (2020). Doença de Von Willebrand na gestação: um relato de caso. *Braz. J. of Develop.*, 6(8):57749-57759. <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/14946/12343>.
- Kawecki, C., Lenting, P. J. & Denis, C. V. (2017). Fator de von Willebrand e inflamação. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1285-1294. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>.
- Lillicrap D. Coagulação intravascular disseminada em pacientes com pneumonia 2019-nCoV. *J Thromb Haemost*. 18(4):786-787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>.
- Li T, Lu H, & Zhang W. (2020) Observação clínica e manejo de pacientes com COVID-19. *Micróbios Emergentes Infectam*. 2020;9(1):687-690. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>.
- Liu X, Li Z, Liu S, et al. (2020) Potenciais efeitos terapêuticos do dipiridamol em pacientes graves com COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008>.

- Longo, D. F. (2019). *Diagnóstico tardio de coagulopatia hereditária após exodontia de terceiro molar*. [Monografia de Graduação, Universidade do Sul de Santa Catarina]. Repositório do Campus de Tubarão. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/9999/1/tcc%20d%c3%a9bora%20.pdf>.
- Lustosa, N. H. R. (2020). Fatores genéticos, clínicos e laboratoriais da Doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. In G. M. C. One, & PM. L. S. Porto (org), *Saúde a serviço da vida 3*. IMEA. <https://cinasama.com.br/wp-content/uploads/2021/09/SA%C3%9ADE-3-2020.pdf#page=17>.
- Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. (2018) A cloroquina inibe o fluxo autofágico ao diminuir a fusão autofagossomo-lisossomo. *Autofagia*. 2018;14(8):1435-1455. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1474314>.
- Obe B. H, Retter A., Meclintock C. (2020) Orientações práticas para prevenção de trombose e manejo de coagulopatia e coagulação intravascular disseminada de pacientes infectados com COVID-19. 2020.
- Pinheiro, Y. T. &. (2017). Hemofilias e Doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. *Arch Health Invest*, 6(5), 218-221. <https://archhealthinvestigation.emnuvens.com.br/ArcHI/article/view/2060/pdf>.
- Rezende, B. M., & Figueiredo A. M. (2021). Diagnóstico laboratorial da Doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. *Revista Salusvita – Ciências Biológicas e da Saúde*, 40(2), 123-135. <https://revistas.unisagrado.edu.br/index.php/salusvita/article/view/176/116>.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. (2020) O tratamento anticoagulante está associado à diminuição da mortalidade em pacientes graves com doença de coronavírus 2019 com coagulopatia. *J Thromb Haemost*. 18(5): 1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
- Teles, W. S. &. (2021). Terapêutica das coagulopatias em pacientes atendidos no hemocentro de uma região do nordeste brasileiro. *Research, Society and Development*, 10(9), 1-9. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17813/16006>.
- Torisu T., Torisu K, Lee I. H, et al. (2013) A autofagia regula o processamento das células endoteliais, a maturação e a secreção do fator de von Willebrand. *Nat Med*. 2013;19(10):1281-1287. <https://doi.org/10.1038/nm.3288>.
- Ware L. B, Eisner M. D, Thompson B. T, et al. (2004) Significado do fator von Willebrand em pacientes sépticos e não sépticos com lesão pulmonar aguda. *Am J Respir Crit Care Med*. 170(7):766-772. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1434OC>.