

DESORDEM DE COAGULAÇÃO: DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Glauce Maria dos Santos

Introdução

É uma [doença](#) hemorrágica hereditária causada por uma diminuição ou uma disfunção da [proteína](#) chamada de fator de von Willebrand (FvW). Existindo também casos raros de doença de von Willebrand adquirida. Foi descrita pela primeira vez em 1925 pelo médico finlandês Erik Adolf von Willebrand.

A doença de von Willebrand é a doença hemorrágica mais comum e atinge cerca de 1% da população mundial atingindo igualmente ambos os sexos porém mulheres tem mais probabilidade de ter a doença diagnosticada pelas manifestações durante a menstruação.

Fator de Von Willebrand

O fator de von Willebrand é um multímero que circula no plasma sanguíneo em uma concentração aproximada de 10 mg/ml. Ele é sintetizado por células endoteliais e megacariócitos. Tem duas funções principais:

- Mediar a adesão das [plaquetas](#) ao subendotélio lesado: funciona como uma ponte entre receptores da plaqueta (glicoproteína Ib e glicoproteína IIb/IIIa) e o subendotélio lesado. Para que ocorra a adesão às plaquetas é necessário a presença de grandes multímeros do FvW.
- Manter os níveis plasmáticos do fator VIII (uma proteína procoagulante). O FvW liga-se a fator VIII evitando sua degradação.

Sintomas

Sangramentos de leve a moderado que variam com a intensidade da doença. Hematomas, sangramentos menstruais prolongados, sangramentos nasais, sangramentos excessivos após pequenos cortes, sangramentos após extração dentária ou outra cirurgia. Gengivorragia, equimoses fáceis.

Artigo de conclusão de curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial (Junho de 2006 a Julho de 2007).

Endereço para correspondência: AC&T. Rua Bonfá Natale, 1860. CEP 15020-130. São José do Rio Preto, SP.

E-mail: a.c.t@terra.com.br

História Clínica

A história clínica forma a base do diagnóstico dos distúrbios hemorrágicos. Pacientes que se apresentam para avaliação de um episódio hemorrágico têm uma probabilidade pré-teste de 40% de terem alguma alteração subjacente detectada pelos exames laboratoriais. Por outro lado, é raro que seja detectada alguma alteração em exames de pacientes assintomáticos em avaliações pré-operatórias.

É de suma importância que se caracterize adequadamente o episódio de

sangramento, uma vez que muitos indivíduos com o sistema hemostático normal respondem que sangram anormalmente quando inquiridos em avaliação clínica e, ao contrário, indivíduos com distúrbios hemorrágicos que sangram excessivamente, freqüentemente não relatam essa informação caso ela não seja especificamente pesquisada.

Manifestações clínicas de distúrbios hemorrágicos:

Sinal ou sintoma	Distúrbios da hemostasia 1 ^a . (vaso e plaqueta)	Distúrbios da hemostasia 2 ^a . (fat. da coagulação)
Início do sangramento	Espontâneo ou imediatamente após o trauma	Tardio após o trauma
Sangramento a pequenos traumas	Persistente e/ou em grande quantidade	Mínimo
Equimoses superficiais	Característico; usualmente pequenas e numerosas	Raro
Petéquias	Comum	Raro
Hematomas superficiais	Raro	Comum
Hematomas profundos	Raro	Característico
Hemartrose	Raro	Característico
Sexo	Predomínio feminino	Predomínio masculino
História Familiar	Rara (exceto na DvW)	Comum

A história clínica e o exame físico devem ser dirigidos para a identificação de hemorragias na pele (petéquias, lesões purpúricas, equimoses), sangramento de mucosas (epistaxe, sangramento gengival, lesões bolhosas hemorrágicas em mucosa bucal), equimoses, hematomas, hematêmese, melena, hematoquezia, hematúria, hemoptise, menorragia, hemorragia pós-parto e sangramento traumático e pós-cirúrgico (incluindo extrações dentárias).

História Familiar

A história familiar é de fundamental importância na pesquisa de possível manifestação hemorrágica. É virtualmente diagnóstica no caso de paciente do sexo masculino com sintomas compatíveis com hemofilia cujo tio por parte materna é hemofílico. Porém, há que se tomar cuidado para excluir o diagnóstico de hemofilia apenas pela história familiar, uma vez que cerca de 30% dos hemofílicos são portadores de mutações novas, portanto sem história familiar de hemofilia. A doença de von Willebrand é autossômica dominante, exceto a DvW

do tipo 3 que é autossômica recessiva, mas em alguns casos a história familiar pode não ser característica devido às formas sub-clínicas da doença. A maioria das outras doenças hemorrágicas hereditárias são autossômicas recessivas e a história familiar pode dar boas pistas para o diagnóstico.

Classificação

Tipo 1

É o tipo mais comum, entre 60-80% dos casos. É um defeito quantitativo onde a concentração do FvW fica entre 20-50% do valor normal. Causa sangramentos de leve a moderado.

Tipo 2

É um defeito qualitativo e acomete entre 20-30% dos casos. Possui 4 subtipos:

- 2A: subtipo mais comum neste caso o FvW tem dificuldade de unir-se às plaquetas e há diminuição da presença de grandes multímeros.
- 2B: o FvW tem grande afinidade de união às plaquetas, por isso diminui a circulação livre do FvW.
- 2M: não há ausência dos grandes multímeros porém eles não tem a mesma capacidade de ligação às plaquetas.
- 2N: o FvW perde a capacidade de ligação com o Fator VIII.

Tipo 3

É o tipo mais grave caracterizado pela deficiência total do FvW. O paciente tem sangramentos profundos

Doença de von Willebrand Adquirida

Esta relacionada a outras patologias como doenças linfóides, [mieloma múltiplo](#), macroglobulinemia, doenças mieloproliferativas, alguns tumores, algumas doenças autoimunes entre outras. De um modo geral ela pode ser ocasionada por anticorpos anti-FvW ou não.

Diagnóstico

Deve-se levar em conta a presença dos sintomas, história familiar (já que a doença é de herança genética) e um estudo laboratorial. Seu diagnóstico laboratorial é difícil principalmente no que diz respeito a classificação.

Testes auxiliares

Alguns testes apresentam-se alterados na doença de von Willebrand assim como em outras patologias não sendo testes específicos para esta doença. Entre estes testes estão o TTPA (tempo de tromboplastina parcialmente ativado), tempo de sangramento, dosagem de fator VIII e contagem de plaquetas.

O TTPA encontra-se prolongado nos casos de deficiência de FvW (em alguns casos devido a baixa de fator VIII) assim como tempo de sangramento. Como o FvW protege o fator VIII, sua falta ocasionará sua degradação e consequente diminuição. Porém a simples dosagem baixa de fator VIII não diagnostica a doença de von Willebrand já que o Fator VIII diminui nos casos de hemofilia A. A contagem de plaquetas geralmente apresenta-se normal a todos os tipos com exceção do tipo 2B que tem uma leve diminuição.

Testes específicos

A dosagem de antígeno de von Willebrand é feita por ensaio imunológico este teste apresenta boa resposta para os tipos 1 e 3, já que nem sempre os casos do tipo 2 apresentam baixa na concentração de FvW.

Agregação induzida pela ristocetina onde o plasma rico em plaquetas do paciente é colocado em contato com a ristocetina, o paciente normal apresenta agregação e quando há deficiência do FvW há falta de agregação, sendo que o tipo 2 B tem aumento na sensibilidade de aglutinação mesmo em concentrações menores.

Testes Laboratoriais

A avaliação laboratorial do paciente com manifestação hemorrágica inicia-se por testes de screening que detectam alterações tanto da hemostasia primária quanto da cascata de coagulação. Testes específicos de fatores da coagulação são indicados a depender dos resultados da avaliação inicial.

Contagem de plaquetas

A contagem plaquetária deve ser realizada para detectar trombocitopenia, que é definida como uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³. Atualmente o procedimento é obtido por meio de contadores eletrônicos que costumam ser bastante confiáveis com contagens acima de 20.000 plaquetas/mm³. Porém, toda contagem plaquetária anormal deve ser observada em lâmina de sangue periférico no sentido de serem detectadas algumas outras anomalias que alteram as contagens de aparelhos eletrônicos ou alterações que sejam virtualmente diagnósticas de outras doenças hematológicas (blastos nas leucemias agudas, esquizócitos na púrpuras trombocitopênicas trombóticas ou casos de CIVD, alterações morfológicas sugestivas do diagnóstico de síndrome de Bernard-Soulier ou síndrome da plaqueta cinzenta, etc).

A pseudotrombocitopenia é um fenômeno que ocorre de 0,1% a 2% dos pacientes hospitalizados e é facilmente reconhecida pela visualização de aglomerados de plaquetas ao exame do esfregaço de sangue periférico. Tal fenômeno deve-se a uma modificação antigênica na superfície plaquetária ocasionada pelo EDTA ou por outros anti-coagulantes. Na maioria das vezes, a coleta de sangue com citrato, ao invés do EDTA, permite que não aconteça a aglutinação plaquetária e que haja normalização na contagem por instrumentos automatizados.

Outro fenômeno responsável pela diminuição espúria no número de plaquetas é o satelitismo plaquetário, quando ocorre aderência das plaquetas aos leucócitos,

não havendo a contagem das mesmas pelos aparelhos eletrônicos. Tal alteração também é facilmente diagnosticada mediante observação do esfregaço de sangue periférico.

Outras causas de pseudotrombocitopenia são a colheita inadequada (formação de coágulo em parte da amostra com conseqüente consumo de plaquetas), plaquetas gigantes (contadas como leucócitos pelos instrumentos automatizados) ou presença de aglutininas frias.

Tempo de sangramento

O tempo de sangramento (TS) é um teste de screening in vivo da hemostasia primária, indicando, quando prolongado, uma anormalidade plaquetária quantitativa ou qualitativa, um defeito na interação plaqueta-vaso (doença de von Willebrand) ou uma doença vascular primária (vasculite, síndrome de Cushing, amiloidose, escorbuto ou doenças do tecido conjuntivo, como síndrome de Ehlers-Danlos ou pseudoxanthoma elasticum).

A sensibilidade e a reprodutibilidade TS são extremamente dependentes da técnica. Deve ser utilizada a técnica de Ivy modificada.

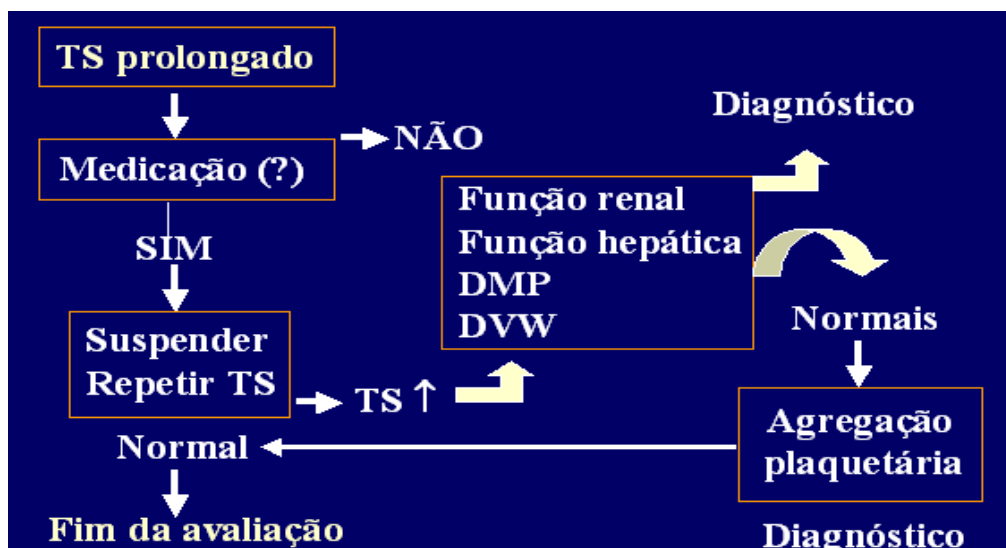
A trombocitopenia prolonga o TS quando a contagem plaquetária cai abaixo de 100.000/mm³. Abaixo deste nível há uma correlação inversa entre o grau de trombocitopenia e o prolongamento no TS até cerca de 10.000 plaquetas/mm³, quando o TS perde a relação com a contagem plaquetária.

Indivíduos com trombocitopenias por destruição plaquetária (púrpura trombocitopênica idiopática) podem exibir tempos de sangramento mais curtos que o esperado pela contagem de plaquetas, presumivelmente porque a população plaquetária está enriquecida com células jovens, hemostaticamente mais efetivas.

Anemias graves também provocam prolongamento no TS. A relação inversa entre o hematócrito e o TS é particularmente bem estabelecida na insuficiência renal, quando a correção da anemia com transfusão ou terapia com eritropoetina recombinante tende a normalizar o TS. Os eritrócitos podem afetar o TS por mecanismos reológicos, deslocando as plaquetas lateralmente com relação ao fluxo sanguíneo axial e facilitando a interação plaqueta-vaso, ou aumentando diretamente a reatividade plaquetária.

A sensibilização do TS pela utilização de aspirina pelo paciente não está bem padronizada e é motivo de controvérsia na literatura.

Extremo cuidado deve ser tomado para o uso do TS como método de screening na avaliação pré-operatória de pacientes assintomáticos, já que alguns estudos demonstraram total falta de correlação com sangramento intra ou pós-operatório. Uma sugestão de abordagem diagnóstica tomando por base o resultado do TS encontra-se esquematizada na abaixo:



Tempo de protrombina (TP)

Como pode ser observado na Figura, as anormalidades na via extrínseca e comum podem prolongar o TP (fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio). O teste pode estar prolongado nas deficiências de um ou mais dos fatores acima, bem como na presença de um inibidor de algum desses fatores.

Dos cinco fatores que alteram o TP, três são dependentes de vitamina K (protrombina, fator VII e fator X) e tornam-se diminuídos com o uso dos anticoagulantes cumarínicos, motivo pelo qual o TP é o exame mais amplamente usado para a monitorização da anticoagulação oral.

Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

O TTPa avalia as vias intrínseca e comum da cascata da coagulação (pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio). O TTPa é relativamente mais sensível a deficiências dos fatores VIII e IX do que a deficiências dos fatores XI e XII ou fatores da via comum, mas, na maioria das técnicas, níveis de fatores entre 15% e 30% do normal prolongam o TTPa.

O TTPa é usado para detecção de deficiências ou inibidores dos fatores da coagulação da via intrínseca ou comum, além de se prestar para monitorização da anticoagulação com heparina e para screening do anticoagulante lúpico.

Dosagem de fibrinogênio e tempo de trombina (TT)

Existem várias técnicas para a dosagem de fibrinogênio plasmático, a mais utilizada sendo o método de Clauss. Sua dosagem é clinicamente importante nas hipofibrinogenemias, nas disfibrinogenemias, nas hepatopatias e na CIVD.

O tempo de trombina (TT) é anormal quando os níveis de fibrinogênio estão abaixo de 70 a 100 mg/dL, nas disfibrinogenemias, quando existem níveis elevados de produtos de degradação da fibrina ou do fibrinogênio (CIVD,

hepatopatias), em certas paraproteinemias ou na hiperfibrinogenemia, e é bastante prolongado na presença de heparina.

Outros testes

Dosagens específicas de fatores da coagulação por diferentes técnicas estão disponíveis comercialmente e são realizados em laboratórios de hemostasia.

O screening para inibidores dos fatores da coagulação pode ser feito simplesmente pela diluição 1:1 do plasma do paciente com pool de plasma normal, e realização do TTPa ou TP posteriormente. Caso não haja encurtamento dos tempos com relação a amostra com adição de plasma normal, sugere-se a presença de inibidor.

Os testes semi-quantitativos de Dímeros-D e dos Produtos de Degradação de Fibrina/Fibrinogênio (PDF) são importantes para o diagnóstico de CIVD.

Quando a avaliação clínica e os testes de screening sugerem distúrbio qualitativo plaquetário, o paciente deve ser referenciado a serviços com experiência na realização de provas de agregação plaquetária.

Nos casos em que a avaliação aponta para o diagnóstico de doença de von Willebrand, também há necessidade de auxílio de laboratórios especializados em hemostasia, pois para a completa caracterização laboratorial dos subtipos da doença faz-se necessária a mensuração da atividade de cofator da ristocetina e realização da eletroforese dos multímeros do fator de von Willebrand no plasma, além da quantificação da atividade coagulante do fator VIII (FVIII:C) e do antígeno do fator de von Willebrand no plasma.

Avaliação de testes laboratoriais anormais

Trombocitopenia, assim como anemia, é muito mais um sintoma que um diagnóstico. É a forma mais comum de doença hemorrágica adquirida. O conjunto de dados clínicos e laboratoriais irá fornecer as informações necessárias ao início da investigação da causa da trombocitopenia na maioria dos casos.

O tempo de sangramento prolongado associado a número normal de plaquetas sugere o diagnóstico de doença de von Willebrand ou distúrbio plaquetário qualitativo, desde tenha sido descartado o uso de medicamentos, as hepatopatias e as nefropatias (Figura 1).

Distúrbios da via intrínseca da cascata da coagulação são caracterizados pelo TTPa prolongado e o TP normal. Formas hereditárias incluem a deficiência dos fatores VIII ou IX (hemofilias A e B respectivamente), fator XI, pré-calicreína, cininogênio de alto peso molecular e fator XII. A deficiência três últimos fatores não é associada com quadro de manifestação hemorrágica, constituindo-se apenas uma anormalidade laboratorial. Distúrbios adquiridos que cursam com TP normal e TTPa prolongado incluem o inibidor lúpico ou inibidores dos fatores VIII, IX e XI, além do uso de heparina.

O prolongamento do TP sem prolongamento do TTPa ocorre na deficiência

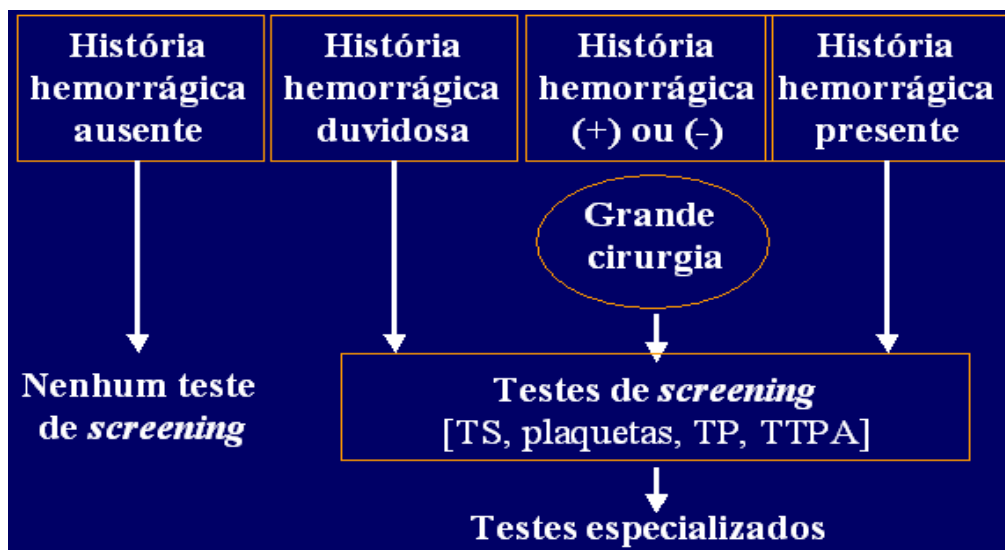
isolada do fator VII, que é rara e pode ser hereditária ou adquirida. Casos de inibidor do fator VII já foram relatados. Alguns casos de CIVD e disfibrinogenemia também podem causar prolongamento isolado do TP.

Distúrbios da via comum cursam com o prolongamento do TP e TTPa, os quais, quando hereditários, indicam deficiência de um dos seguintes fatores: fator X, fator V, protrombina ou fibrinogênio. Tais deficiências são raras. Por outro lado, deficiências adquiridas de alguns desses fatores geralmente são acompanhada por outras anormalidades nas vias extrínseca ou intrínseca, como ocorre nas hepatopatias, na CIVD e na deficiência de vitamina K. Além disso, quando o TP e o TTPa estão prolongados, torna-se importante a realização da dosagem de fibrinogênio e do tempo de trombina (TT), pois pode tratar-se de afibrinogenemia, hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia. Nos casos em que o quadro clínico sugere CIVD, completa-se a avaliação laboratorial com a determinação dos dímeros-D, produtos de degradação da fibrina (PDF) e pelo exame do esfregaço de sangue periférico na tentativa de observar-se esquizócitos.

Por último, nos casos de pacientes com sangramentos prolongados ou cicatrização anormal de feridas e todos os exames de screening normais, existe a possibilidade de se tratar de deficiência do fator XIII, a qual somente será detectada por realização de teste específico (por exemplo, determinação da atividade funcional do fator XIII no plasma).

Avaliação pré-operatória da coagulação

A avaliação laboratorial da hemostasia em pacientes cuja história clínica e o exame físico são negativos para manifestação hemorrágica deve ser realizada apenas em casos selecionados, nos quais o sistema hemostático poderá ser prejudicado pelo tipo de procedimento cirúrgico (circulação extra-corpórea; cirurgia de próstata) ou que um sangramento mínimo possa causar dano acentuado ao paciente (neurocirurgia). Vários estudos demonstraram que o tempo de sangramento é um mau preditor de sangramento intra ou pós-operatório, mesmo no caso de cirurgias cardíacas. Da mesma maneira, a utilização do TP e do TTPa em vários tipos de procedimentos invasivos não foi capaz de prever quais pacientes iriam sangrar excessivamente. A utilização do TP, TTPa, tempo de sangramento e contagem plaquetária fica reservada para indivíduos cuja a avaliação clínica é impossível de ser realizada ou para aqueles com evidências clínicas sugestivas de uma possível doença hemorrágica, incluindo doença renal, hepática, desnutrição e síndromes de má-absorção, além dos procedimentos de alto risco supracitados. Uma sugestão de abordagem pré-operatória do sistema hemostático:



Novo teste contribui para o diagnóstico da doença de von Willebrand

DENOMINADO ENSAIO DE LIGAÇÃO DO FATOR DE VON WILLEBRAND AO COLÁGENO (CBA), O EXAME PERMITE DIAGNÓSTICO DE VARIANTES FUNCIONAIS NÃO DETECTADAS POR OUTROS MÉTODOS.

Entre os testes específicos, a determinação da atividade do cofator da ristocetina (VWF:RCo) é o exame mais utilizado para avaliar a função do FvW. O ensaio de ligação do Fator de von Willebrand ao colágeno (CBA, de *collagen binding activity assay*), é um teste funcional alternativo, cuja utilidade na investigação da DVW foi comprovada mais recentemente. A utilização combinada da VWF:RCo e do CBA pode contribuir para um melhor diagnóstico e caracterização da DVW, por permitir a detecção de variantes funcionais distintas.

Tratamento

- Crioprecipitado
- DDAVP ou desmopressina: análogo do hormônio vasopressina cuja função aumentar o nível plasmático do FvW através da liberação dos depósitos endoteliais do mesmo.
- Angente antifibrinolítico: pode ser suficiente para permitir que um paciente possa fazer pequenas cirurgias dentárias.

Referências Bibliográficas

1. RIZZATTI EG & FRANCO RF. O paciente com manifestações hemorrágicas. In: ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R, eds. **Hematologia: fundamentos e**

- prática.** Primeira edição. Editora Atheneu, São Paulo, P. 133-142, 2001.
2. HANDIN, Robert I. Distúrbios das plaqueta e das paredes dos vasos. In: BRAUNWALD, Eugene et al. **Medicina interna.**15.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2001.cap.116.v.1. p791-797.
 3. FRANCO, Rendrik F. **Doença de von Willebrand.** 2002. 30f. Tese (Mestrado em Hematologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.
 4. KESSLER, Craig M. Deficiência dos fatores de coagulação, In: GOLDMAN, Lee;BENNETT, J. Claude. **Tratado de Medicina Interna.** 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap.185.v.1.p.1116-1125.
 5. LORENZI, Therezinha F. Patologia da Hemostasia. In:____. **Manual de Hematologia: propedêutica e clínica.** 2.ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. cap.5.p.521-602.
 6. RAVEL, Richard. Coagulação sanguínea. In:____. **Laboratório Clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.cap.8.p.75-99.
 7. RUGGERI, Zaverio M.; WARE, Jerry. von Willebrand factor. **The Scripps Research Institute,** Califórnia, v.7, p.308-316, 1993.
 8. SADLER, J. Evan. Von Willebrand factor. **The Jornal of Biological Chemistry,** USA, v.266, n.34, p.22777-22780, december, 1991.
 9. GIRMA, Jean-Pierre. et.al. Structure-Function Relationship of Human von Willebrand factor. **Blood,** USA, v.70, n.3, p.605-611, september, 1987.
 10. MANNUCCI, Pier Mannuccio. Platelet von Willebrand factor in inherited and acquired bleeding disorders. **Proc. Natl. Acad. Sci,** USA, v.92, p.2428-2432, mach 1975.

Resumo:

A Doença de von Willebrand é a mais comum das doenças hereditárias que

levam à

alterações da hemostasia. É transmitida por gene autossômico dominante de penetrância

variável. Constitui-se em um grupo de doenças caracterizadas por um Fator von

Willebrand (FvW) defeituoso ou deficiente. O FvW é uma proteína que media a

adesividade plaquetária e que carrega e estabiliza o Fator VIII. As plaquetas se aderem ao

subendotélio via FvW, que é ligado a um receptor plaquetário específico composto da

glicoproteína Ib. As plaquetas se agregam via fibrinogênio, que se liga a um receptor

diferente nas plaquetas chamado glicoproteína IIb e IIIa. A agregação plaquetária está

normal na Doença de von Willebrand, a não ser com o agonista Ristocetina. A Doença de

von Willebrand é uma doença, primariamente, da função plaquetária, porém, pela sua

relação de estabilização do Fator VIII pode apresentar manifestações clínicas

semelhantes à hemofilia. A prevalência do tipo mais comum de Doença de von Willebrand

é o tipo 1. Caracteriza-se por sangramento de mucosa (epistaxe, equimoses, hematomas

e sangramentos após feridas, extração dentária ou menometrorragia). Os níveis do FvW

variam com "stress" e devem ser avaliados mais de uma vez em épocas do ano distintas.

Os testes "screening" para a Doença de von Willebrand são: PTTA, agregação plaquetária pela Ristocetina e a dosagem do Fator von Willebrand.

Palavras chaves: Alterações da hemostasia, FvW defeituoso ou deficiente, agregação plaquetária.

