

CAPÍTULO 7

DEFICIÊNCIA DO FATOR DE VON WILLEBRAND: IMPACTO NA HEMOSTASIA E AVANÇOS TERAPÊUTICOS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.064132525047>

Data de submissão: 30/04/2025

Data de aceite: 09/05/2025

Eduarda Rechuan Carvalho

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

DanielleAbbud Becker

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Maria Clara Cilento Garioli

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Gabrielle Balieiro Diniz

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Gabriel El Alam Bighetti

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A deficiência do Fator de von Willebrand compromete a adesão plaquetária e a cascata de coagulação, resultando em sangramentos de gravidade variável. A Doença de von Willebrand (DvW) é a coagulopatia hereditária mais comum e seu diagnóstico pode ser desafiador devido à variação dos níveis plasmáticos do FvW. Os tratamentos incluem antifibrinolíticos, reposição de FvW e terapias recombinantes, sendo eficazes para prevenir sangramentos. Novas estratégias, como aptâmeros e

terapias gênicas, são promissoras para o manejo da DvW. A melhoria das técnicas diagnósticas e o desenvolvimento de novas terapias são fundamentais para um tratamento mais personalizado e eficiente.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Von Willebrand; fator; paciente.

VON WILLEBRAND FACTOR
DEFICIENCY: IMPACT ON
HEMOSTASIS AND THERAPEUTIC
ADVANCES

ABSTRACT: Von Willebrand Factor (VWF) deficiency impairs platelet adhesion and the coagulation cascade, leading to varying bleeding severity. Von Willebrand Disease (VWD) is the most common hereditary coagulopathy, and its diagnosis is challenging due to fluctuating VWF plasma levels. Treatments include antifibrinolitics, VWF replacement, and recombinant therapies, effectively preventing bleeding episodes. Emerging strategies, such as aptamers and gene therapies, show promise in managing VWD. Improving diagnostic techniques and developing novel treatments are essential for a more personalized and efficient therapeutic approach.

KEYWORDS: Von willebrand's disease factor patient.

INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo complexo e altamente regulado, responsável por evitar sangramentos excessivos e garantir a integridade vascular. Dentre os fatores envolvidos na coagulação sanguínea, o Fator de von Willebrand (FvW) desempenha um papel fundamental na adesão plaquetária ao endotélio danificado e na estabilização do Fator VIII, essencial para a cascata de coagulação (Pitkänen et al., 2025). Quando há deficiência desse fator, a resposta hemostática torna-se deficiente, predispondo os indivíduos a hemorragias espontâneas e prolongadas.

A deficiência do FvW pode ser hereditária ou adquirida e está associada a uma série de manifestações clínicas que variam em intensidade de acordo com o nível residual da proteína circulante. A Doença de von Willebrand (DvW), causada por mutações no gene VWF, é a coagulopatia hereditária mais comum, afetando tanto homens quanto mulheres. As formas mais leves da doença podem ser subdiagnosticadas, enquanto as formas graves podem apresentar sintomas semelhantes aos da hemofilia A grave (Boban et al., 2024).

A classificação da DvW é baseada na quantidade e qualidade do FvW presente no plasma. No tipo 1, há uma deficiência quantitativa parcial, enquanto no tipo 2 ocorrem alterações estruturais que comprometem a função da proteína. Já o tipo 3, a forma mais severa, é caracterizado pela ausência quase total do FvW, resultando em uma deficiência grave do Fator VIII e aumentando consideravelmente o risco de hemorragias graves (Ragni et al., 2023).

No processo de coagulação, o FvW desempenha um papel essencial na adesão das plaquetas ao colágeno subendotelial exposto após uma lesão vascular. Além disso, ele atua como transportador do Fator VIII, evitando sua degradação prematura. A deficiência dessa glicoproteína compromete tanto a hemostasia primária, relacionada à adesão e agregação plaquetária, quanto a hemostasia secundária, afetando a ativação da cascata de coagulação (Leebeek et al., 2023).

Estudos demonstram que a ausência do FvW altera significativamente a função plaquetária, impedindo a formação do tampão hemostático inicial. Isso leva a um aumento do tempo de sangramento, dificultando o controle de hemorragias, mesmo aquelas de pequeno porte. Esse efeito é particularmente observado em pacientes que apresentam deficiência severa do fator ou formas variantes que afetam sua interação com as plaquetas (Košuta et al., 2024).

A cascata de coagulação também sofre consequências diretas da deficiência do FvW. O Fator VIII, que depende do FvW para sua estabilidade no plasma, apresenta níveis reduzidos em indivíduos com DvW, aumentando o risco de sangramentos prolongados. Em quadros mais severos, essa deficiência pode se assemelhar à hemofilia A, exigindo reposição de ambos os fatores para garantir a hemostasia adequada durante procedimentos cirúrgicos ou eventos hemorrágicos graves (Windyga et al., 2022).

O diagnóstico da DvW é desafiador, pois muitos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como hematomas frequentes, epistaxe recorrente e menorragia em mulheres. Além disso, variações fisiológicas e hormonais podem influenciar os níveis plasmáticos do FvW, tornando necessário o uso de testes laboratoriais específicos para diferenciar a deficiência verdadeira de variações temporárias na concentração do fator (Jaffray et al., 2020).

O tratamento da DvW varia de acordo com a gravidade da doença e os sintomas apresentados pelo paciente. Para casos leves, agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, podem ser suficientes para controlar os sangramentos. Já pacientes com formas mais graves podem necessitar de reposição de FvW ou Fator VIII, seja por meio de concentrados plasmáticos ou de versões recombinantes, como o rVWF (Ragni et al., 2023).

A reposição profilática de FvW tem mostrado benefícios significativos, especialmente em indivíduos com a forma grave da doença. Estudos demonstram que a administração regular de rVWF pode reduzir a incidência de hemorragias espontâneas, melhorar a qualidade de vida e minimizar complicações hemorrágicas associadas a eventos cirúrgicos ou traumas (Leebeek et al., 2023). Além disso, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, como os aptâmeros, moléculas capazes de modular a atividade do FvW e potencializar sua função (Kovacevic et al., 2022).

Pesquisas recentes também exploram a possibilidade de manipulação genética para corrigir mutações no gene VWF e restaurar a produção do fator de forma funcional. No entanto, essa abordagem ainda está em estágio experimental e requer mais estudos para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo (Sadler et al., 2021).

Diante da complexidade do manejo da DvW, torna-se essencial continuar explorando novas estratégias terapêuticas e aprimorar os métodos diagnósticos para garantir um tratamento eficaz e individualizado. A constante evolução na compreensão da doença e no desenvolvimento de novas terapias pode oferecer alternativas mais seguras e eficientes para os pacientes, reduzindo o impacto da deficiência do FvW na função plaquetária e na cascata de coagulação (Pitkänen et al., 2025; Boban et al., 2024; Ragni et al., 2023; Leebeek et al., 2023).

Este estudo teve como objetivo analisar o impacto da deficiência do Fator de von Willebrand na hemostasia, explorando suas consequências na adesão plaquetária e na cascata de coagulação. Além disso, foram investigados os desafios diagnósticos e as abordagens terapêuticas atuais, incluindo o uso de agentes antifibrinolíticos, reposição profilática com FvW recombinante e novas terapias em desenvolvimento, como aptâmeros e terapias gênicas. A pesquisa buscou avaliar as perspectivas futuras para um manejo mais eficaz da Doença de von Willebrand, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Von willebrand's disease factor patient.*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2015 e 2025, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 4373 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos (2015-2025), resultou em um total de 1506 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigo de jornal, totalizando 53 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 53 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 34 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 24 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

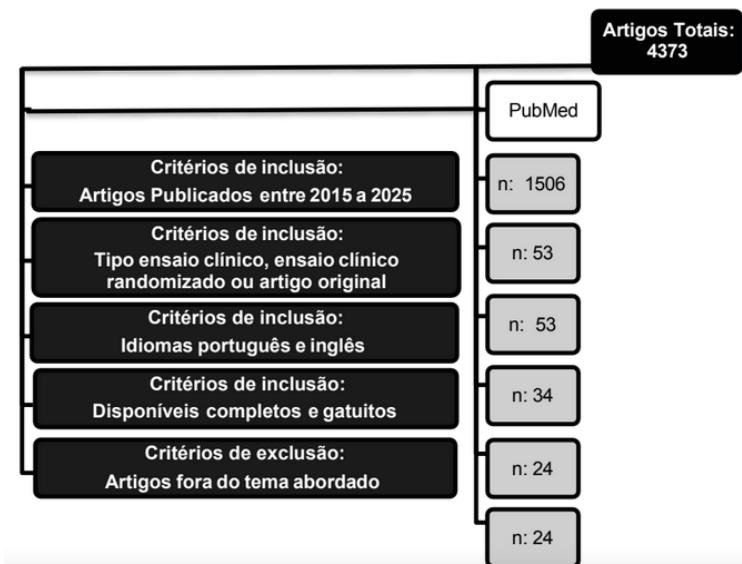


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2025)

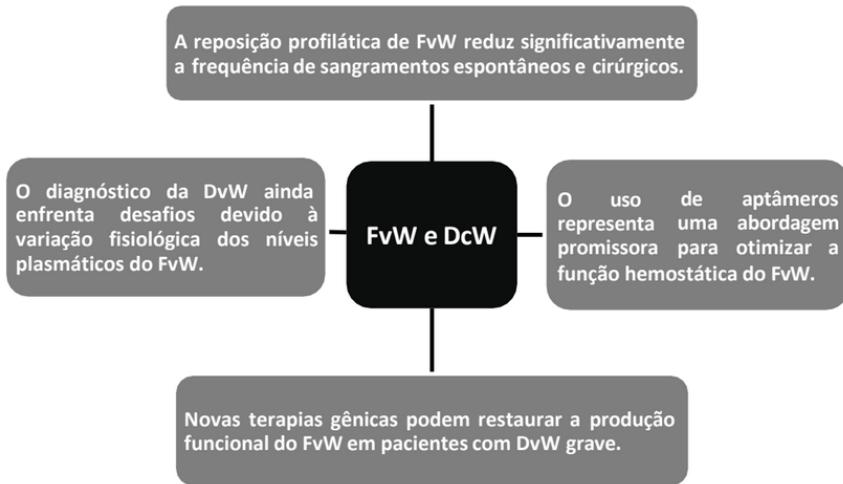


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

A deficiência do Fator de von Willebrand (FvW) desempenha um papel crucial na hemostasia, comprometendo tanto a função plaquetária quanto a cascata de coagulação. O FvW é essencial para a adesão das plaquetas ao endotélio vascular danificado, além de estabilizar o Fator VIII, um elemento chave na coagulação. A ausência ou disfunção desse fator resulta em um espectro de manifestações hemorrágicas, variando de leves a graves, dependendo do tipo e grau da deficiência. A literatura científica analisada oferece uma visão abrangente sobre os impactos dessa deficiência, abordando desde os aspectos fisiopatológicos até as abordagens terapêuticas disponíveis (Pitkänen et al., 2025).

A doença de von Willebrand (DvW) é classificada em três tipos principais: tipo 1, caracterizado por uma redução quantitativa parcial do FvW; tipo 2, onde há alterações qualitativas da proteína; e tipo 3, a forma mais grave, caracterizada pela ausência quase completa do FvW. Estudos demonstram que a profilaxia com concentrados de FvW pode reduzir significativamente sintomas como epistaxe recorrente, um dos sinais mais comuns da doença. Isso reforça a importância de um manejo preventivo adequado, especialmente em pacientes com formas mais severas da deficiência (Boban et al., 2024).

A adesão plaquetária mediada pelo FvW é um passo fundamental na formação do tampão primário. Em condições normais, o FvW interage com o colágeno subendotelial e com a glicoproteína Ib das plaquetas, facilitando sua adesão e ativação. Quando há deficiência desse fator, a hemostasia primária fica comprometida, resultando em sangramentos prolongados. Estudos analisaram como diferentes intensidades de exercício físico impactam a hemostasia em pacientes com doenças cardiovasculares e demonstraram que a modulação da função plaquetária nesses indivíduos pode estar relacionada a alterações no FvW. Isso sugere que fatores ambientais e metabólicos podem influenciar a expressão e funcionalidade dessa proteína (Košuta et al., 2024).

Do ponto de vista terapêutico, há um avanço significativo no desenvolvimento de agentes hemostáticos para o tratamento da DvW. Estudos avaliaram a eficácia do fator de von Willebrand recombinante (rVWF) em combinação com ácido tranexâmico no controle de sangramentos menstruais intensos em pacientes com deficiência moderada ou leve. Os resultados indicaram uma melhora considerável na qualidade de vida dessas mulheres, destacando a necessidade de terapias individualizadas para minimizar os impactos da doença no cotidiano dos pacientes (Ragni et al., 2023).

A cascata de coagulação, por sua vez, também é diretamente afetada pela deficiência do FvW, uma vez que essa glicoproteína estabiliza o Fator VIII no plasma, prevenindo sua degradação prematura. Em pacientes com DvW tipo 3, a ausência do FvW resulta em níveis extremamente baixos de Fator VIII, gerando um quadro clínico semelhante ao da hemofilia A grave. Um estudo analisou o impacto da reposição de rVWF em pacientes com DvW tipo 3 e observou uma melhora significativa nos níveis plasmáticos de Fator VIII, reduzindo a frequência de sangramentos espontâneos (Leebeek et al., 2023).

No contexto cirúrgico, a hemostasia é um desafio adicional para pacientes com deficiência de FvW. Pesquisas investigaram a infusão contínua de Fator VIII e FvW em cirurgias de pacientes com distúrbios hemorrágicos, concluindo que essa abordagem melhora a segurança do procedimento e reduz complicações hemorrágicas pós-operatórias. Esse achado reforça a importância da personalização do tratamento em cenários clínicos de maior risco (Windyga et al., 2022).

Um aspecto interessante levantado por pesquisas recentes é o uso de aptâmeros que se ligam ao domínio A1 do FvW, promovendo um aumento na sua concentração plasmática e, consequentemente, melhorando a função hemostática. Embora essa estratégia ainda esteja em fase experimental, representa um avanço promissor para o manejo futuro da DvW (Kovacevic et al., 2022).

A relação entre mutações genéticas e a severidade da deficiência de FvW também é um campo de estudo relevante. Estudos identificaram variantes raras no gene VWF associadas a níveis reduzidos da proteína, sugerindo que a heterogeneidade genética pode explicar as diferenças individuais na apresentação clínica da doença. Esse conhecimento pode auxiliar na implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas (Sadler et al., 2021).

Outro fator a ser considerado é o risco de diagnósticos errôneos, especialmente em mulheres jovens com sangramentos menstruais excessivos. Uma investigação sobre a frequência de diagnósticos incorretos de DvW em adolescentes observou que erros laboratoriais podem levar a um tratamento inadequado ou até mesmo à ausência de intervenção. Isso destaca a necessidade de protocolos diagnósticos mais rigorosos para evitar equívocos clínicos (Jaffray et al., 2020).

Por fim, estudos demonstraram que a síndrome de von Willebrand adquirida pode ocorrer em doenças hematológicas como a leucemia mieloide crônica, o que amplia ainda mais a relevância desse fator na homeostase. Esse achado reforça a importância do monitoramento da função do FvW não apenas em pacientes com doença congênita, mas também naqueles com distúrbios hematológicos adquiridos (Knöfler et al., 2020).

Dessa forma, a deficiência do Fator de von Willebrand impacta de maneira significativa tanto a função plaquetária quanto a cascata de coagulação, gerando desafios diagnósticos e terapêuticos. A literatura científica analisada sugere que estratégias terapêuticas baseadas na reposição de FvW recombinante, no uso de aptâmeros e na personalização do tratamento podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é essencial continuar explorando novas abordagens para garantir um manejo eficaz e seguro dessa condição (Pitkänen et al., 2025; Boban et al., 2024).

CONCLUSÃO

A deficiência do Fator de von Willebrand impacta significativamente a hemostasia, comprometendo tanto a adesão plaquetária quanto a cascata de coagulação. A análise da literatura científica revelou que essa condição pode variar de formas leves, frequentemente subdiagnosticadas, até formas graves que exigem tratamento contínuo. A importância do FvW na estabilização do Fator VIII demonstra sua relevância não apenas na hemostasia primária, mas também na coagulação secundária. O diagnóstico preciso da Doença de von Willebrand continua sendo um desafio, principalmente devido à variabilidade dos níveis plasmáticos do FvW em diferentes condições fisiológicas e patológicas. Testes laboratoriais avançados e critérios clínicos bem estabelecidos são essenciais para evitar diagnósticos errôneos e garantir um tratamento adequado. O manejo terapêutico envolve desde o uso de antifibrinolíticos para casos leves até a reposição profilática com FvW recombinante para pacientes com formas severas, destacando-se como uma abordagem eficaz na prevenção de hemorragias recorrentes. Avanços terapêuticos, como o desenvolvimento de aptâmeros e a investigação de terapias gênicas, representam perspectivas promissoras para o futuro do tratamento da DvW. Essas estratégias podem oferecer alternativas mais seguras e eficazes para restaurar a funcionalidade do FvW, reduzindo a dependência de tratamentos convencionais. Além disso, novas tecnologias diagnósticas podem contribuir para uma identificação mais precisa dos diferentes subtipos da doença, garantindo um manejo mais personalizado. Diante desse cenário, a contínua investigação sobre a DvW é essencial para melhorar o prognóstico dos pacientes e aprimorar as abordagens terapêuticas disponíveis. A busca por tratamentos inovadores e a padronização dos protocolos diagnósticos são fundamentais para otimizar a qualidade de vida dos indivíduos afetados por essa condição.

REFERÊNCIAS

- PITKÄNEN, H. H. et al. **Coagulation Profile of Convalescent Plasma Donors and Recipients**. *Clin Appl Thromb Hemost.*, v. 31, 2025.
- BOBAN, A. et al. **Efficacy of Wilate Prophylaxis in Reducing Nosebleeds in Patients with Severe VWD - A Post-hoc Analysis of the WIL-31 Study**. *Clin Appl Thromb Hemost.*, v. 30, 2024.
- KOŠUTA, D. et al. **Acute effects of high-intensity interval training versus moderate intensity continuous training on haemostasis in patients with coronary artery disease**. *Sci Rep.*, v. 14, n. 1, p. 1963, 2024.
- RAGNI, M. V. et al. **Recombinant von Willebrand factor and tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in patients with mild and moderate von Willebrand disease in the USA (VWDMin): a phase 3, open-label, randomised, crossover trial**. *Lancet Haematol.*, v. 10, n. 8, p. e612-e623, 2023.
- LEEBEEK, F. W. G. et al. **Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: Results of a post hoc analysis from a phase 3 trial**. *Eur J Haematol.*, v. 111, n. 1, p. 29-40, 2023.
- WINDYGA, J. et al. **Continuous Infusion of Factor VIII and von Willebrand Factor in Surgery: Trials with pdFVIII LFB or pdVWF LFB in Patients with Bleeding Disorders**. *Thromb Haemost.*, v. 122, n. 8, p. 1304-1313, 2022.
- LEEBEEK, F. W. G. et al. **Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results**. *Blood.*, v. 140, n. 2, p. 89-98, 2022.
- KOVACEVIC, K. D. et al. **The von Willebrand factor A-1 domain binding aptamer BT200 elevates plasma levels of von Willebrand factor and factor VIII: a first-in-human trial**. *Haematologica.*, v. 107, n. 9, p. 2121-2132, 2022.
- SADLER, B. et al. **von Willebrand factor antigen levels are associated with burden of rare nonsynonymous variants in the VWF gene**. *Blood.*, v. 137, n. 23, p. 3277-3283, 2021.
- JAFFRAY, J. et al. **Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarchal females: A multi-center study**. *Am J Hematol.*, v. 95, n. 9, p. 1022-1029, 2020.
- KNÖFLER, R. et al. **Bleeding signs due to acquired von Willebrand syndrome at diagnosis of chronic myeloid leukaemia in children**. *Br J Haematol.*, v. 188, n. 5, p. 701-706, 2020.
- PEYVANDI, F. et al. **A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease**. *Blood Transfus.*, v. 17, n. 5, p. 391-398, 2019.
- PEYVANDI, F. et al. **Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery**. *J Thromb Haemost.*, v. 17, n. 1, p. 52-62, 2019.
- ZAYAT, R. et al. **Survival of HeartMate II Patients Despite Cessation of Anticoagulation - Outcomes and Hemostatic Analysis**. *Circ J.*, v. 82, n. 5, p. 1309-1318, 2018.

RAUTIO, A. et al. **The effect of basal insulin glargine on the fibrinolytic system and von Willebrand factor in people with dysglycaemia and high risk for cardiovascular events: Swedish substudy of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial**. *Diab Vasc Dis Res.*, v. 14, n. 4, p. 345-352, 2017.

SRIVASTAVA, A. et al. **Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures**. *Haemophilia.*, v. 23, n. 2, p. 264-272, 2017.

APOSTOLOVA, M. H. et al. **Prevalence and Risk Factors Associated With Hypertension in von Willebrand Disease**. *Clin Appl Thromb Hemost.*, v. 24, n. 1, p. 93-99, 2018.

HAWKE, L. et al. **Characterization of aberrant splicing of von Willebrand factor in von Willebrand disease: an underrecognized mechanism**. *Blood.*, v. 128, n. 4, p. 584-593, 2016.

ROBERTS, J. C. et al. **Rapid discrimination of the phenotypic variants of von Willebrand disease**. *Blood.*, v. 127, n. 20, p. 2472-2480, 2016.

GILL, J. C. et al. **Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease**. *Blood.*, v. 126, n. 17, p. 2038-2046, 2015.

SCULLY, M. et al. **Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura**. *N Engl J Med.*, v. 380, n. 4, p. 335-346, 2019.

HABE, K. et al. **The Plasma Levels of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, VWFpp, and Fibrin-Related Markers in Patients With Systemic Sclerosis Having Thrombosis**. *Clin Appl Thromb Hemost.*, v. 24, n. 6, p. 920-927, 2018.

RIEDL, J. et al. **Alterations of blood coagulation in controlled human malaria infection**. *Malar J.*, v. 15, p. 15, 2016.

LIPSKY, A. H. et al. **Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib**. *Haematologica.*, v. 100, n. 12, p. 1571-1578, 2015.