

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ISABELA SEBASTIÃO BRITO DOS SANTOS

**O AVANÇO DA DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE VON
WILLEBRAND**

RIO DE JANEIRO

2025

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

ISABELA SEBASTIÃO BRITO DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Beatriz Kopke de Assis Dal-Cheri

RIO DE JANEIRO

2025

ISABELA SEBASTIÃO BRITO DOS SANTOS

O AVANÇO DA DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

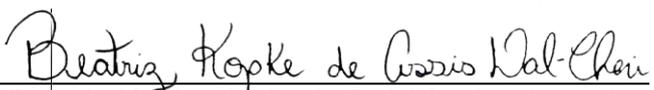
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Beatriz Kopke de Assis Dal-Cheri

Aprovada em:

Duque de Caxias, 10 de junho de 2025.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Beatriz Kopke de Assis Dal-Cheri (orientadora)


Prof. Natália de Moraes Cordeiro


Prof. Bárbara Gomes de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, à minha família, às minhas amigas e aos meus pais. Minha mãe sempre esteve ao meu lado me ajudando, me apoiando e me dando forças para seguir nesta caminhada da vida e da faculdade. Meu pai também sempre me apoiou, não só financeiramente, para a concretização deste sonho, mas também emocionalmente. Vocês sempre terão minha gratidão por tudo o que fizeram por mim e por todo amor que me foi dado.

Agradeço aos professores da UNIGRANRIO, que sempre se empenharam e se esforçaram para nos ensinar, formar ótimos profissionais para o mercado de trabalho e desta forma ajudar na realização do sonho de cada um em ser um Biomédico.

Agradeço à minha orientadora, que mesmo em países diferentes conseguimos fazer este projeto sair do papel. E através das suas correções, dicas e ajudas, consegui finalizar o TCC.

Agradeço aos amigos e colegas que fiz ao longo destes 4 anos de faculdade, que me ajudaram em vários momentos de dúvidas, nos estudos para as provas e confecções dos trabalhos.

Durante estes anos na faculdade, eu passei por vários momentos difíceis e por outros vários momentos bons. A adaptação no início foi bem difícil. Demorei para encontrar amizades verdadeiras e um grupo em que me encaixasse. Mas depois as coisas foram se encaixando de uma forma melhor. Principalmente quando me aproximei mais das minhas amigas que estão dividindo comigo esta reta final da faculdade. Na época do TCC I e dos estágios obrigatórios, nós fomos nos apoiando e nos ajudando para nos fortalecer e atravessar este momento da melhor forma possível.

Por fim, a ficha de que estou oficialmente terminando a faculdade ainda não caiu, mas o meu coração é cheio de gratidão por este momento. Que seja uma nova fase cheia de oportunidades e que eu siga tendo forças para enfrentar cada fase da minha vida pessoal e profissional.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela Comparativa com Destaque nos Níveis do FVW e manifestação..	11
Tabela 2: Portadores de DVW-1 responsivos e não responsivos à desmopressina..	20
Tabela 3: Pacientes com DVW-1 que mantiveram a resposta e que perderam a resposta à desmopressina	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo de adesão plaquetária mediado pelo fator de von willebrand (FVW) e efeitos da sua ausência ou disfunção.....	11
Figura 2: A resposta da desmopressina depende das variantes do gene FVW na DVW tipo 1.....	15
Figura 3: Pacientes com DVW tipo 1 com as mesmas variantes do gene FVW tem uma resposta comparável à desmopressina. Cada linha representa um único paciente.....	16
Figura 4: Pacientes com DVW tipo 2 com as mesmas variantes do gene FVW te respostas comparáveis à desmopressina. Cada linha representa um único paciente.....	17
Figura 5: A associação entre genótipo e resposta à desmopressina é mediada pelos defeitos fisiológicos do FVW.....	18
Figura 6: Os casos índice e os membros da família afetados têm uma resposta comparável à desmopressina.....	19
Figura 7: Esquema mostrando o mecanismo de ação da desmopressina na hemostasia.....	21

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	09
METODOLOGIA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.	22
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

O AVANÇO DA DESMOPRESSINA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Nome¹: Isabela Sebastião Brito dos Santos

Nome²: Beatriz Kopke de Assis Dal-Cheri

RESUMO

A doença de Von Willebrand (DVW) é causada por uma alteração no cromossomo 12, manifestando-se por uma deficiência qualitativa ou quantitativa do fator de Von Willebrand. A diversidade de mutações associadas à doença resulta em distintas manifestações clínicas, permitindo a categorização dos pacientes em diferentes tipos e subtipos clínicos. Este estudo utiliza uma abordagem de revisão da literatura publicada, de natureza básica, com métodos qualitativos, quantitativos, descritivos e explicativos, abrangendo publicações entre os anos de 2019 e 2024. Os resultados indicam que a desmopressina apresenta maior eficácia em pacientes com DVW tipo 1, quando comparada a outros subtipos da doença. Observa-se ainda que a resposta ao tratamento com desmopressina está fortemente relacionada à genética: a variante do gene FVW influencia se o paciente terá uma resposta terapêutica completa ou parcial. Conclui-se que a desmopressina é uma opção terapêutica eficaz no controle de sangramentos em pacientes com DVW tipo 1, podendo ajudar na escolha de tratamento para cada paciente.

Palavras-chave: *Doença de Von Willebrand; desmopressina; coagulação.*

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Mestre em Biotecnologia pelo INMETRO.

THE ADVANCEMENT OF DESMOPRESSIN IN THE TREATMENT OF VON WILLEBRAND DISEASE

Nome¹: Isabela Sebastião Brito dos Santos

Nome²: Beatriz Kopke de Assis Dal-Cheri

ABSTRACT

Von Willebrand Disease (VWD) is caused by an alteration on chromosome 12, manifesting as a qualitative or quantitative deficiency of the Von Willebrand factor. The diversity of mutations associated with the disease results in distinct clinical manifestations, allowing patients to be classified into different clinical types and subtypes. This study adopts a literature review approach, of a basic nature, using qualitative, quantitative, descriptive, and explanatory methods, covering publications from 2019 to 2024. The findings indicate that desmopressin shows greater efficacy in patients with type 1 VWD compared to other subtypes of the disease. It is also observed that the response to desmopressin treatment is strongly influenced by genetics: the specific variant of the VWF gene determines whether the patient will have a full or partial therapeutic response. It is concluded that desmopressin is effective in controlling bleeding, especially in cases of type 1 VWD.

Keywords: *Von Willebrand Disease; desmopressin; coagulation.*

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Mestre em Biotecnologia pelo INMETRO.

INTRODUÇÃO

A coagulopatia hereditária mais frequente em diversas populações humanas é a doença de Von Willebrand (DVW). A identificação da DVW data dos anos 1920, quando o Dr. Erik von Willebrand foi o primeiro a descrever o distúrbio hemorrágico em uma menina de 5 anos e, posteriormente, em vários membros de sua família que residiam no arquipélago situado entre a Finlândia e a Suécia (KREUZ, 2008).

A DVW se distingue de outras condições coagulantes, como a hemofilia, que é uma deficiência dos fatores VIII e IX. A Doença de Von Willebrand (DVW) é definida por uma função diminuída ou anormal do fator de von Willebrand (FVW), crucial para a adesão e agregação das plaquetas. Logo, pacientes com DVW exibem uma redução na formação de coágulos e uma maior propensão a sangramentos. Ademais, o FVW funciona como uma proteína que transporta o fator VIII de coagulação (FVIII), o que justifica os baixos níveis desse fator nesses pacientes (MARQUES, LEITE, 2003).

Os sintomas clínicos da DVW incluem sangramentos nas mucosas, tais como menorragia, sangramento gengival e hemorragias após cirurgia. A DVW pode ser categorizada em três categorias principais, com base na quantidade e funcionalidade do FVW:

Tipo 1: variante mais frequente da enfermidade, marcada pela diminuição quantitativa dos níveis de (FVW).

Tipo 2: implica mudanças funcionais no FVW, mesmo que os níveis da proteína possam estar dentro dos padrões ou um pouco diminuídos.

Tipo 3: é a variante mais severa da DVW, caracterizada pela falta total de FVW no corpo (KUTER, 2024).

Nas últimas décadas, houve um progresso notável na compreensão da patogênese da DVW, principalmente por causa do minucioso mapeamento genético do gene FVW e dos avanços na tecnologia genética e bioinformática. Contudo, esses progressos nem sempre levam a uma abordagem clínica mais eficaz para pacientes com DVW e níveis reduzidos de FVW (SILVA, 2024).

A desmopressina (DDAVP), um análogo sintético da vasopressina, é frequentemente empregada na terapia de várias condições, como hemofilia A e doença de Von Willebrand tipo 1. Ela é particularmente eficiente em situações de leve a moderada gravidade dessas condições, estimulando a liberação do FVW e do FVIII

de seus locais de armazenamento, o que favorece a estabilização da hemorragia. A administração pode ser feita por via intravenosa, subcutânea, ou intranasal, dependendo da condição clínica do paciente. A desmopressina atua principalmente sobre o receptor V2, não promovendo vasoconstrição, mas estimulando a liberação do FVW a partir dos armazenamentos endoteliais (RAY *et al.*, 2020; PERPÉTUO *et al.*, 2022).

A conexão da Desmopressina com o receptor V2 desencadeia a liberação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que impulsiona a produção de FVW (produto principal) e ativador de plasminogênio tecidual (produto secundário) dos locais de armazenamento, como os corpos de Weibel-Palade, localizados nas células endoteliais vasculares, e os grânulos alfa presentes nas plaquetas. A liberação do FVW multimérico possui uma influência hemostática considerável. Ademais, a Desmopressina potencializa a coesão das plaquetas com a parede dos vasos sanguíneos, ao intensificar a expressão dos receptores de glicoproteína 1b/IX e CD62 (P-selectina) nas superfícies das mesmas (NOLETO *et al.*, 2024; BARBOSA *et al.*, 2007).

A desmopressina aumenta os níveis plasmáticos do FVW e do FVIII tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com deficiência desses fatores, contribuindo para a formação de coágulos e melhorando a hemostasia em casos de DVW e hemofilia A (Stieltjes *et al.*, 2022). Contudo, a Desmopressina não tem características trombopoiéticas e, conseqüentemente, não afeta a quantidade total de plaquetas. Em síntese, a desmopressina desbloqueia fatores de coagulação (FVW e FVIII) dos locais de armazenamento, facilitando a adesão das plaquetas à parede vascular. Com doses repetidas de desmopressina, os reservatórios de armazenamento se esvaziam devido à administração repetida (MOHINANI *et al.*, 2023).

A desmopressina (DDAVP) é uma terapia habitual para pacientes com DVW, particularmente nas formas mais brandas da doença. Contudo, sua aplicação depende do subtipo da DVW: é mais eficiente para o tipo 1 e alguns casos do tipo 2A, porém não é aconselhável para o tipo 2B ou tipo 3, que requerem a reposição direta do fator (Tratamentos para doença de Von Willebrand, 2025).

Seu mecanismo de ação baseia-se na elevação temporária dos níveis de FVW e FVIII, fundamentais para a coagulação do sangue. Ela pode ser aplicada por meio

de injeção intravenosa, subcutânea ou através de spray intranasal. A sua meia-vida é de 3,5 horas, mas pode se estender até 9 horas em pacientes com insuficiência renal, uma vez que é filtrada pelos rins. A versão intravenosa tem um início de ação mais rápido, alcançando um pico em aproximadamente 60 minutos após a administração, ao passo que as versões subcutâneas e intranasal alcançam o pico de eficácia entre 90 e 120 minutos (MOHINANI *et al.*, 2023).

Destaca-se que, em condições normais, há formação de coágulo normalmente, enquanto da DVW, há incapacidade de formar coágulo. Podendo haver hemorragias e complicações a vida do paciente.

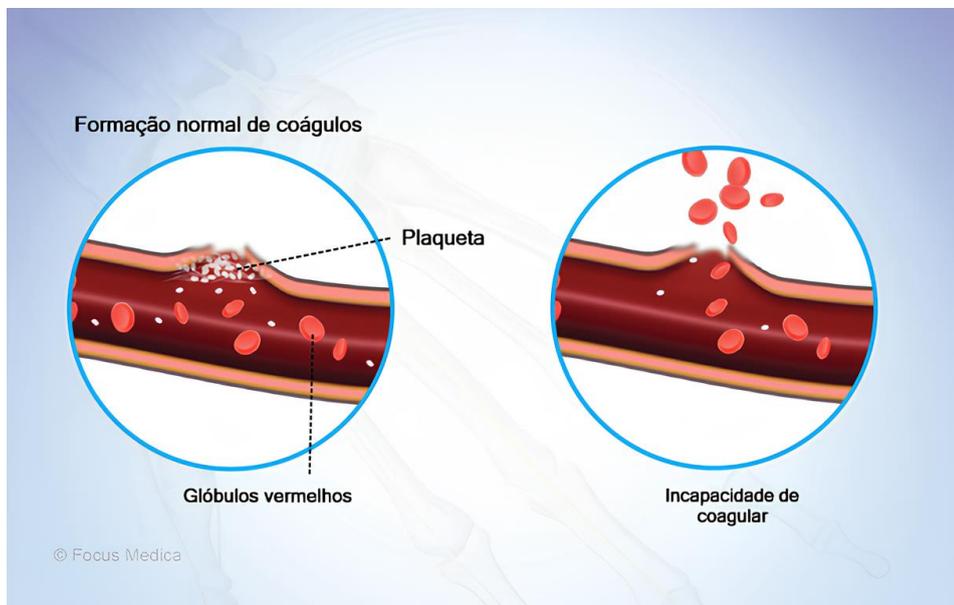


Figura 1: Processo de adesão plaquetária mediado pelo fator de von willebrand (FVW) e efeitos da sua ausência ou disfunção.

Fonte: Focus Medica. Acesso em: 15 mai. 2025.

Tabela 1: Tabela Comparativa com Destaque nos Níveis do FVW e manifestação.

Fonte: World Federation of Societies of Anaesthesiologists. Acesso em: 15 mai. 2025.

Tipo	Patologia	Tendência a Sangramento
1	Diminuição quantitativa do vWF	Leve
2A	Defeito qualitativo do vWF	Leve-moderado
2B	Defeito qualitativo do vWF e trombocitopenia leve	Leve-moderado
3	Ausência total de vWF	Grave

Na tabela comparativa, observa-se que dependendo do subtipo da DVW que o paciente possuir, mais leve ou mais grave serão seus sintomas. Apesar da doença de Von Willebrand ser a condição hemorrágica hereditária mais frequente, com uma

prevalência de 1 a 3% na população, é relevante destacar que, na prática clínica, apenas 0,1 a 1% das pessoas com a doença apresentam sintomas perceptíveis. Como uma condição autossômica, a DVW impacta homens e mulheres de forma igualitária, tornando seu diagnóstico e gestão mais complexos (SanarMed, 2025).

Ademais, a DVW pode ser subdiagnosticada, tornando-se um obstáculo diagnóstico devido à sua variabilidade clínica e laboratorial. Há diversos subtipos da doença, e em alguns casos os sintomas podem ser leves ou confundidos com outros problemas hemorrágicos. Normalmente, o diagnóstico inclui análises sanguíneas para verificar a contagem de plaquetas e a coagulação, bem como testes específicos para avaliar o fator de Von Willebrand.

A subnotificação é uma questão relevante, já que muitos casos leves ou moderados podem não ser notados. Isso acontece porque os sintomas podem ser mal interpretados por outras condições hemorrágicas ou simplesmente não serem identificados como atípicos. Ademais, a escassez de acesso a testes especializados e a escassa compreensão sobre a enfermidade contribuem para que muitos pacientes não recebam o diagnóstico adequado (SILVA, 2024)

A análise da desmopressina é crucial, pois é um método de tratamento eficiente para a DVW, particularmente para o tipo 1 e alguns casos do tipo 2. Contudo, a utilização da desmopressina ainda é pouco reconhecida e subaproveitada em diversos cenários clínicos. Os pacientes que lidam com as restrições e sintomas desta enfermidade merecem um diagnóstico e um tratamento de alto padrão para aprimorar sua qualidade de vida. No entanto, sua utilização ainda é subavaliada em certos países, como o Brasil, onde existem obstáculos para a sua prescrição, como a ausência de testes laboratoriais para medir a resposta ao medicamento. Ademais, a classificação adequada do paciente e a utilização apropriada da desmopressina são essenciais para assegurar um tratamento eficiente e personalizado. Este trabalho tem como objetivo geral avaliar o impacto do avanço da desmopressina no tratamento da DVW.

Desta forma, os objetivos deste trabalho são: analisar a eficácia da desmopressina na correção dos sintomas hemorrágicos em pacientes com a DVW; comparar os efeitos colaterais e a segurança da desmopressina com outros tratamentos disponíveis; avaliar a melhoria na qualidade de vida dos pacientes com DVW que utilizam desmopressina.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa se caracteriza como uma revisão bibliográfica do tipo narrativa estruturada, com abordagem qualitativa e de caráter descritivo e explicativo. Por meio dessa revisão, é realizada uma análise crítica da literatura científica publicada, com o objetivo de reunir, interpretar e discutir o conhecimento atual sobre a desmopressina no tratamento da Doença de Von Willebrand.

A análise da literatura publicada, também conhecida como revisão da literatura, é uma abordagem metódica para examinar e sintetizar o corpo de trabalhos acadêmicos já disponíveis sobre um tema específico. Este tipo de revisão bibliográfica tem como principal objetivo consolidar e interpretar as informações presentes em diversas fontes, oferecendo uma visão abrangente e crítica do estado atual do conhecimento sobre o assunto em questão.

Foi realizada uma busca abrangente nas bases de dados acadêmicas Pubmed e Scielo, bibliotecas digitais e outras fontes relevantes para encontrar artigos, livros, dissertações e outros documentos pertinentes ao tema. Para garantir a relevância e a qualidade do material selecionado, foram estabelecidos critérios claros de inclusão e exclusão, conforme descrito a seguir:

As palavras-chave utilizadas foram: *doença de Von Willebrand; desmopressina; coagulação.*

Critérios de inclusão:

- Ensaio clínico, estudos observacionais ou revisões sistemáticas;
- Estudos publicados em português, inglês ou espanhol;
- Artigos publicados nos últimos 5 anos;
- Artigos que tratem de pacientes diagnosticados com Doença de Von Willebrand;
- Estudos que analisam o uso de Desmopressina como tratamento.

Critérios de exclusão:

- Artigos de opinião, resumos de congressos e outros materiais não revisados por pares;

- Outras condições hematológicas associadas que possam interferir nos resultados;
- Artigos que utilizem animais;
- Estudos que não abordem a Desmopressina como tratamento principal.

3 RESULTADOS

Atiq *et al.* (2022), no artigo intitulado “A resposta à desmopressina depende da presença e do tipo de variantes genéticas em pacientes com doença de Von Willebrand tipo 1 e tipo 2”, tiveram como principal objetivo comparar a resposta à desmopressina entre pacientes com DVW tipo 1, com ou sem uma variante do gene FVW. Além disso, buscaram examinar se a resposta à desmopressina é influenciada por variantes específicas do gene FVW (fator de Von Willebrand) em pacientes com DVW tipo 1 e tipo 2.

Os resultados demonstraram que a resposta à desmopressina difere significativamente entre pacientes com DVW tipo 1 (com ou sem variantes) e tipo 2. A desmopressina aumentou o FVW: Ag (antígeno do Fator de Von Willebrand) em pacientes com DVW tipo 1 sem uma variante, quando comparado a pacientes com DVW tipo 1 com uma variante e pacientes com DVW tipo 2 (Figura 2A). A desmopressina aumentou o FVW: Act (atividade do Fator de Von Willebrand) e o FVIII: C (atividade do Fator VIII) em pacientes do tipo 1 sem uma variante, seguido por pacientes do tipo 1 com uma variante e pacientes com DVW do tipo 2 (Figura 2B-C). Todos os pacientes com DVW tipo 1 sem uma variante apresentaram uma resposta total à desmopressina, ao passo que 66,3% dos pacientes com DVW tipo 1 com uma variante e 31,1% dos pacientes com DVW tipo 2 apresentaram uma resposta completa (Figura 2D).

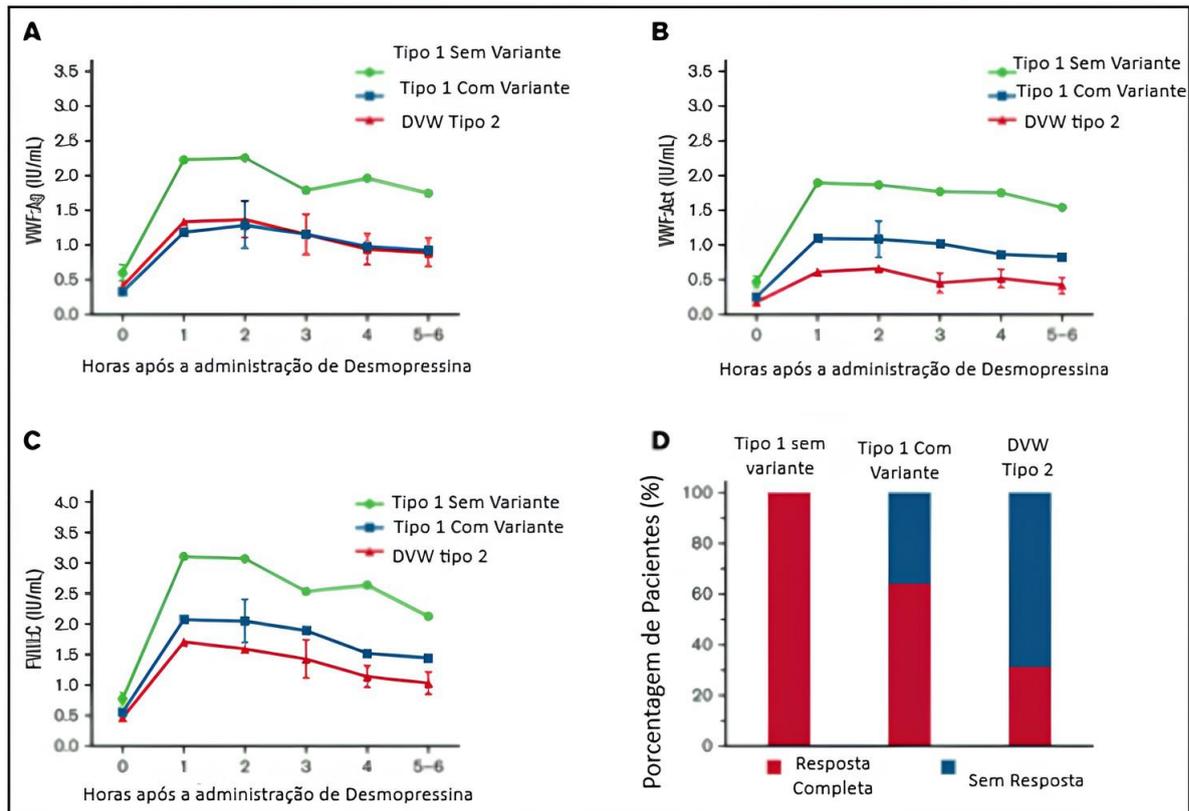


Figura 2: A resposta da desmopressina depende das variantes do gene FVW na DVW tipo 1. Todos os gráficos deste artigo foram medidos horas após administração de desmopressina. Medindo os níveis de FWF:Ag (antígeno do fator de Von), FWF:Act (atividade do fator de Von Willebrand) e FWF:C (atividade do fator VIII).
Fonte: Atiq et al., 2022.

Na análise genética de todos os indivíduos com Doença de von Willebrand tipo 1, notou-se uma ampla variação na resposta à desmopressina, com um coeficiente de variação (CV) de 61,9% e 48,6% após 1 hora de administração da desmopressina e 69,7% e 69,2% após 4 horas, respectivamente para FWF:Act e FWF:C, consequentemente. Contudo, pacientes com a mesma mutação no gene FVW mostraram respostas similares ao tratamento, com apenas ligeiras variações individuais (Figura 3). Por exemplo, em seis pacientes portadores de Doença de von Willebrand do tipo 1 com uma mutação nos éxons 4 e 5, a média do FWF:Act após 1 hora de administração foi de 0,81 UI/mL, com um desvio padrão de 22,9%. No entanto, após 4 horas, esse valor médio caiu para 0,73 UI/mL, com um desvio padrão de 27,0% (Figura 3A). Houve pequenas variações similares em outras mutações, com exceção das mutações R854Q e R924Q. Um paciente com a mutação R924Q demonstrou uma resposta diminuída à desmopressina em comparação com outros com a mesma variante, possivelmente por causa de uma segunda mutação no gene FVW (C1169W).

Igualmente, um paciente com R854Q apresentou uma resposta inferior ao tratamento, contudo, não se conseguiu estabelecer uma justificativa clara para essa discrepância. (ATIQU *et al.*, 2022).

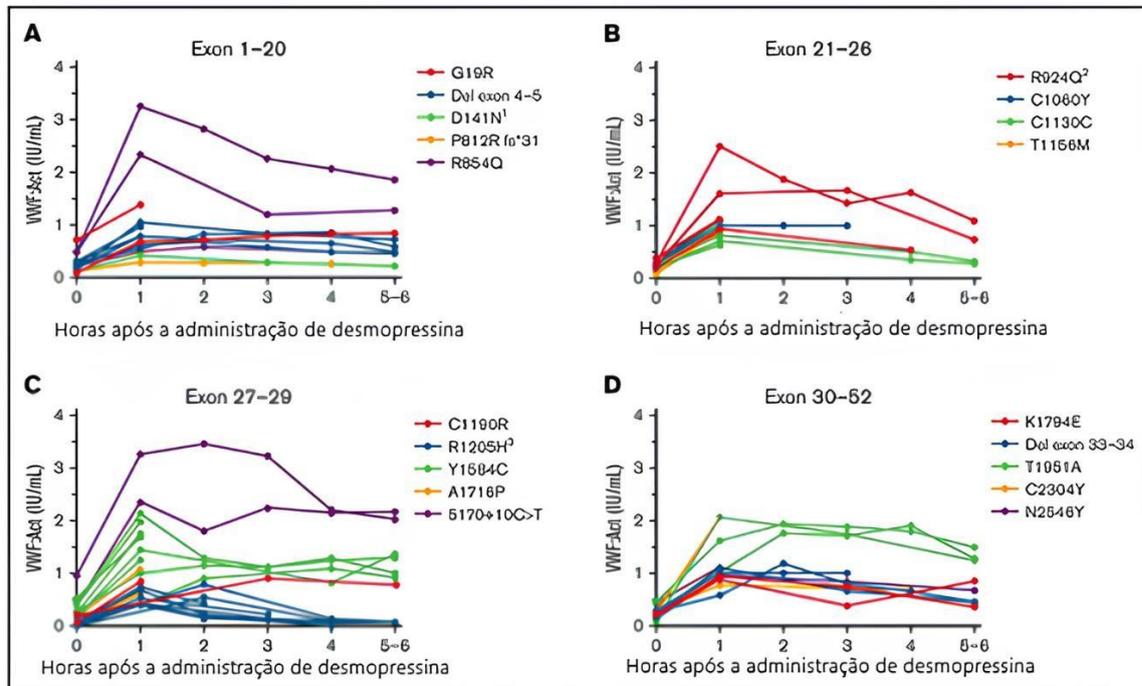


Figura 3: Pacientes com DVW tipo 1 com as mesmas variantes do gene FVW tem uma resposta comparável à desmopressina. Cada linha representa um único paciente. Fonte: Atiq *et al.*, 2022.

Incluíram-se 36 pacientes com Diagnóstico de Von Willebrand tipo 2A, com 16 variantes genéticas distintas no gene FVW. Em geral, notou-se uma grande variabilidade na resposta individual ao tratamento, especialmente nos níveis de VWF:Act. Os coeficientes de variação (CV) interindividuais foram de 80,7% e 38,1%, respectivamente, após 1 hora e 4 horas de administração de desmopressina. Embora a variação global seja significativa, as pessoas com a mesma mutação genética apresentaram padrões de resposta mais uniformes, a variação entre os pacientes é pequena (Figura 4A). Os pacientes com a mutação C1190Y apresentaram os níveis mais elevados de VWF:Act após o tratamento com desmopressina, seguidos pelos pacientes com a mutação V1499E. Em todos os casos de tipo 2A, a resposta ao medicamento revelou considerável similaridade entre pessoas que possuem a mesma mutação genética. Na análise da Doença de von Willebrand tipo 2M, 14 pacientes apresentaram 8 variantes genéticas distintas do gene FVW. Em geral, as pessoas com DvW do tipo 2M apresentaram variações nas concentrações de FVW:Act após 1

hora e 4 horas de administração de desmopressina, dependendo da mutação em questão (Figura 4B). Contudo, entre os pacientes que tinham a mesma variação genética, a variação entre os pacientes foi mínima. Por exemplo, dois pacientes com R1374H não apresentaram elevação de FVW:Act após o uso de desmopressina, ao passo que dois pacientes com R924Q responderam totalmente ao medicamento.

Em um conjunto de cinco pacientes com F1293L, as respostas foram bastante similares, apresentando uma pequena variação interindividual após a administração do medicamento (Figura 4B). Seis pacientes com variantes heterozigóticas compostas, dois com variantes heterozigóticas simples e um paciente com variante homozigótica foram incluídos na Doença de von Willebrand tipo 2N. Em virtude da vasta variedade de mutações secundárias genéticas nos pacientes com DvW tipo 2N, a precisão na avaliação da resposta à desmopressina não foi possível. Com exceção dos casos de R854Q + R2535, que ocorreram em dois pacientes, que apresentaram respostas semelhantes ao medicamento (Figura 4C-D). Apesar do aumento significativo dos níveis de FVW:Act em todos os pacientes com DVW tipo 2N após o uso da desmopressina, a resposta do FVIII:C à administração da droga apresentou uma grande variação (Figura 4C-D) (ATIQ *et al.*, 2022).

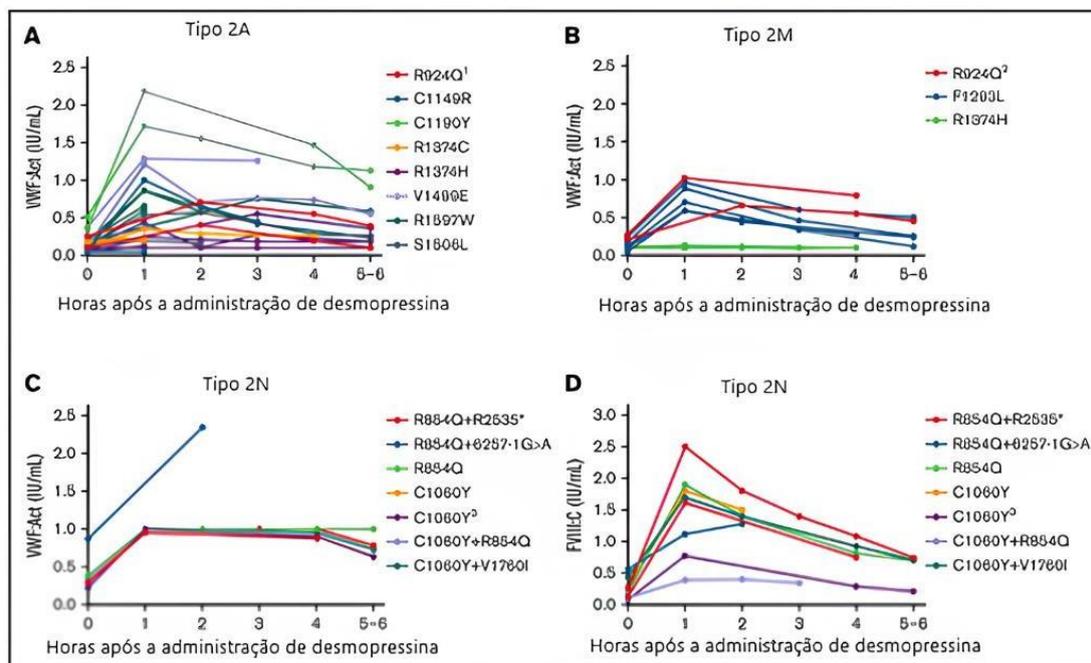


Figura 4: Pacientes com DVW tipo 2 com as mesmas variantes do gene FVW e respostas comparáveis à desmopressina. Cada linha representa um único paciente.
Fonte: Atiq *et al.*, 2022.

Na Doença de von Willebrand do tipo 1 (DvW-1), todos os indivíduos com níveis reduzidos de Fator de von Willebrand (FVW) e eliminação normal (FVIII:C/FVW:Ag $>1,9$ e FVWpp/FVW:Ag $<2,2$) mostraram uma resposta completa à administração de desmopressina (Figura 5A). Em contrapartida, todos os pacientes que apresentavam uma rápida eliminação do FVW e uma relação FVWFpp/FVW:Ag maior que 7 apresentaram uma resposta parcial ao tratamento com desmopressina (Figura 5A). Por fim, as pessoas com um mecanismo fisiopatológico indefinido, marcado por baixos níveis de FVIII:C e VWF:Ag (Fig. 5A) também apresentaram uma resposta completa ao medicamento (Figura 5A).

Em pacientes com Doença de von Willebrand tipo 2 (DvW-2), todos aqueles que apresentavam uma eliminação acelerada do Fator de von Willebrand (FVW), com uma relação VWFpp/FVW:Ag igual ou superior a 6,0, apresentaram uma resposta parcial à desmopressina (Figura 5B). Adicionalmente, os pacientes com uma combinação de diminuição da produção/secreção e aumento da eliminação do FVW (razão FVIII:C/FVW:Ag $\geq 1,9$ e FVWpp/FVW:Ag $\geq 2,2$) também apresentaram uma resposta parcial ao tratamento, com exceção de um paciente que apresentou uma resposta considerada limítrofe, com um FVW:Act de 0,56 UI/mL após 4 horas da administração da desmopressina (Figura 5B). Em última análise, todos os quatro pacientes com uma fisiopatologia indeterminada, marcada por baixos níveis de FVW (FVIII:C/FVW:Ag $<1,9$ e FVWpp/FVW:Ag $<2,2$), responderam ao medicamento (Figura 5B) (ATIQU *et al.*, 2022).

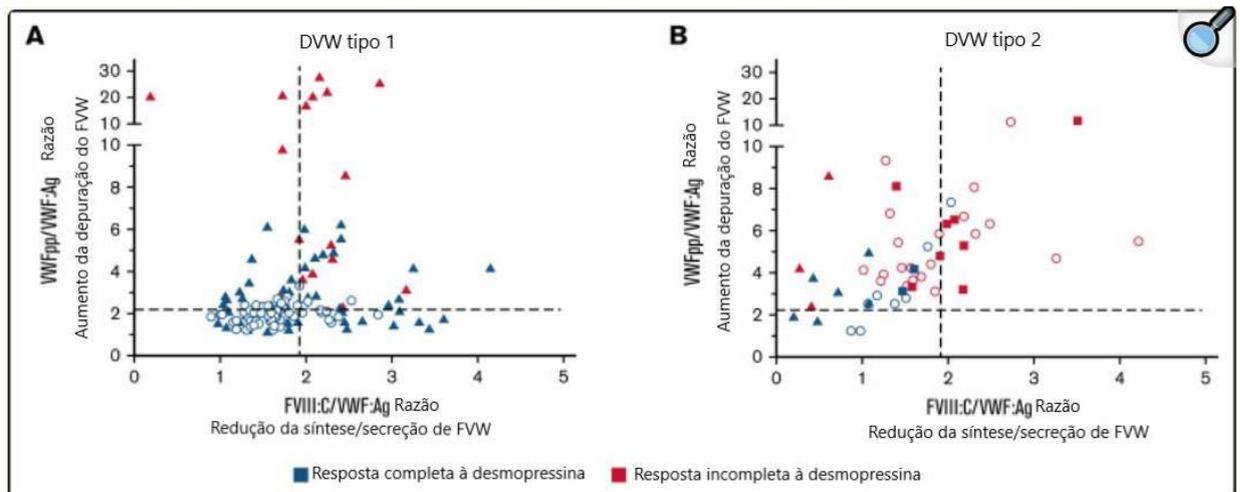


Figura 5: A associação entre genótipo e resposta à desmopressina é mediada pelos defeitos fisiológicos do FVW.

Fonte: Atiq *et al.*, 2022.

Após a administração de desmopressina, os níveis de Fator de Von Willebrand (FVW) e Fator VIII (FVIII) apresentaram similaridade entre os pacientes índice e seus familiares impactados, em todas as avaliações realizadas após o tratamento (todos os valores de $P > 0,05$). A resposta à desmopressina foi bastante similar entre 41 pacientes com Doença de von Willebrand tipo 1 (DvW-1) e seus familiares afetados. Nove famílias apresentaram uma variante genética identificada e cinco famílias não apresentaram nenhuma mutação identificada (Figura 6A). Entre 19 indivíduos com Doença de von Willebrand tipo 2 (DvW-2), provenientes de 7 famílias, a resposta ao tratamento foi similar entre os casos índice e seus parentes impactados (Figura 6B). (ATIQ et al., 2022).

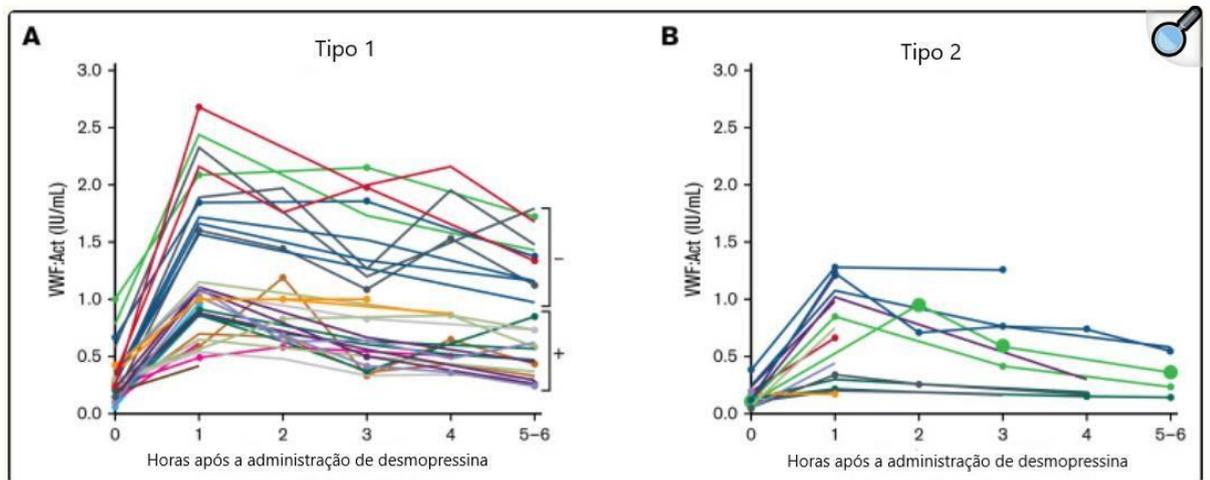


Figura 6: Os casos índice e os membros da família afetados têm uma resposta comparável à desmopressina.

Fonte: Atiq et al., 2022.

O artigo de Neto *et al.* (2022), intitulado: “Responsividade à desmopressina em pessoas portadoras de doença de Von Willebrand tipo 1 (DVW-1) e hemofilia A leve (HAL)” está em conformidade com as diretrizes internacionais de gestão da DVW e buscou identificar a prevalência do padrão de resposta ao Acetato de desmopressina em indivíduos com DVW-1 e HAL, auxiliando na implementação de uma estratégia mais eficiente para o controle de hemorragias.

Este estudo foi conduzido em um hemocentro, envolvendo 51 pacientes, dos quais 32 apresentavam DVW-1. Em pacientes com DVW-1, a dosagem do fator VIII (FVIII), fator de Von Willebrand (FVW) e a atividade do cofator de Ristocetina foram realizadas nos períodos basal, 1 hora e 4 horas após a administração endovenosa da droga. Nos indivíduos com DVW, considerou-se reativo um aumento de pelo menos 2

vezes o nível basal de FVW e níveis de FVIII e FVW superiores a 0,50 UI/ml (50%) (Neto et al., 2022). Foram examinados 32 indivíduos com DVW-1 (Tabela 2).

Tabela 2: Portadores de DVW-1 responsivos e não responsivos à desmopressina.
Fonte: Dados extraídos de Neto et al., 2022.

Portadores de DVW-1 responsivos	Portadores de DVW-1 não responsivos
31 (96,9%)	1 (3,1%)

Tabela 3: Pacientes com DVW-1 que mantiveram a resposta e que perderam a resposta à desmopressina.
Fonte: Dados extraídos de Neto et al., 2022.

Mantiveram a resposta à droga	Perderam a resposta
24 (75%)	7 (25%)

O trabalho de Mohinani *et al.* (2023), intitulado: “Desmopressina como agente hemostático e poupador de sangue em distúrbios hemorrágicos” teve o propósito de analisar as provas da desmopressina em condições hematológicas primárias, analisar seu mecanismo de ação e avaliar sua eficácia como agente hemostático e poupador de sangue em diversas condições hemorrágicas.

O artigo descreve o mecanismo de ação da desmopressina na hemostasia. Inicialmente, a desmopressina está ligada ao receptor V2 presente nas células endoteliais, o que leva à liberação, impulsionada pelo monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), do material retido nos corpos de Weibel-Palade na circulação sanguínea, incluindo múltiplos do Fator de Von Willebrand (FVW), Fator VIII e t-PA. A liberação do FVW neutraliza os efeitos do t-PA (Figura 7A).

O receptor V2 também está presente na superfície das plaquetas, e sua ativação pela desmopressina favorece a transferência de grânulos alfa para a superfície dessas células. Assim, ocorre a liberação de FVW e a translocação dos receptores Gp1b/IX e da P-selectina para a membrana das plaquetas (Figura 7B).

O Fator VIII circulante e o fator liberado dos corpos de Weibel-Palade interagem com o FVW, assegurando sua defesa contra a deterioração acelerada (Figura 7C).

Na cascata de coagulação, o Fator VIII se torna mais disponível, facilitando a criação do coágulo de fibrina (Figura 7D).

Por fim, o FVW adere ao colágeno subendotelial exposto na região vascular lesionada, ligando-se ao receptor Gp1b/IX presente nas plaquetas. A P-selectina, que está em maior quantidade na membrana plaquetária, estabelece conexão com seu receptor presente nos leucócitos e células endoteliais (Figura 7E) (Mohinani et al., 2023).

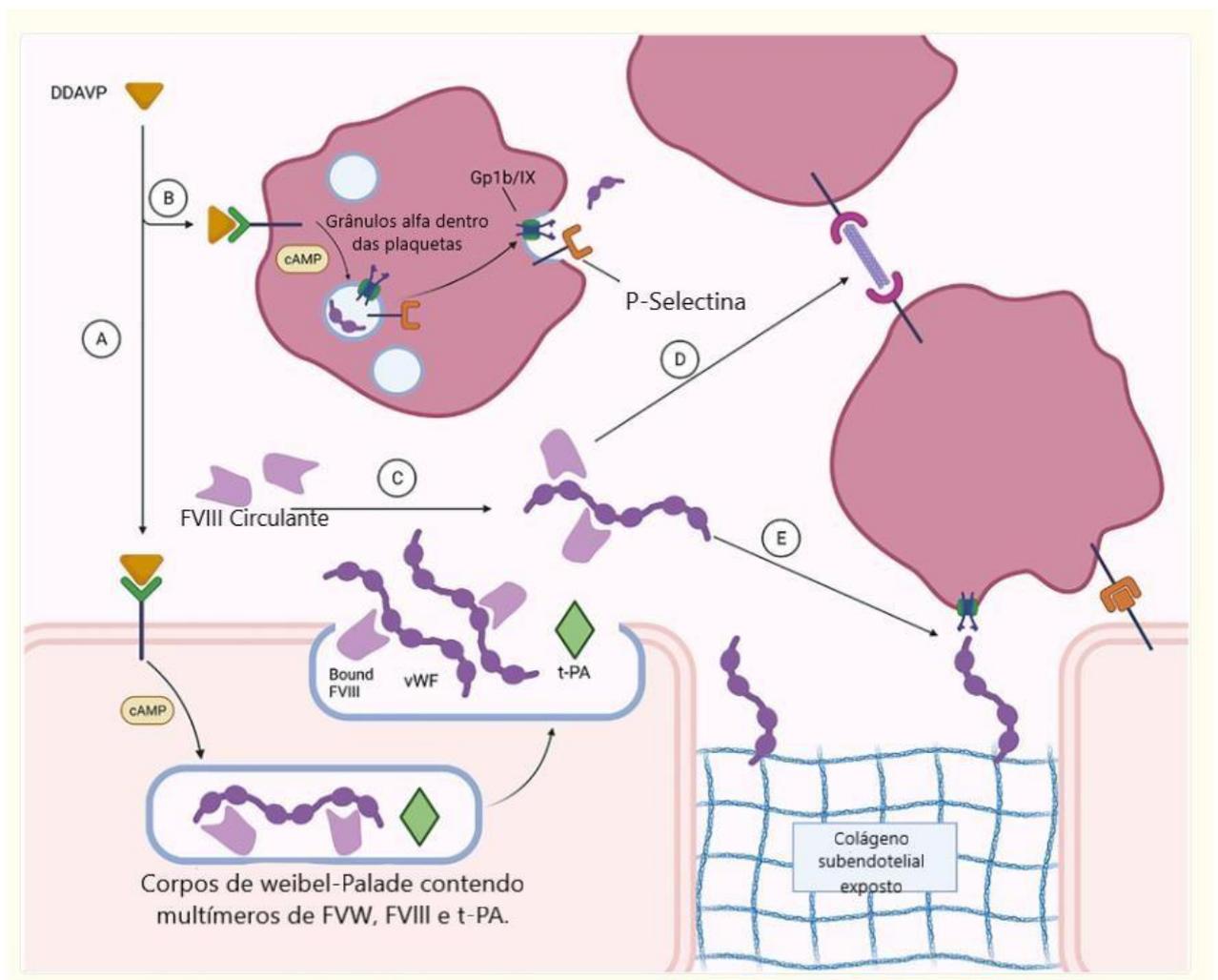


Figura 7: Esquema mostrando o mecanismo de ação da desmopressina na hemostasia.
Fonte: Mohinani et al., 2023.

4 DISCUSSÃO

A análise genética do gene *FVW* pode oferecer suporte importante no diagnóstico, no direcionamento terapêutico e no aconselhamento genético. Esse exame molecular é especialmente útil para diferenciar a doença de von Willebrand (DVW) tipo 1 do tipo 2, além de auxiliar na caracterização dos subtipos do tipo 2. Nos casos de DVW tipo 3, o perfil genético também contribui para prever o risco de desenvolvimento de inibidores, risco que se mostra mais elevado em indivíduos portadores de deleções.

Além disso, o sequenciamento do gene *VWF* pode prevenir diagnósticos incorretos ou excessivos, ao identificar variantes genéticas benignas que podem interferir artificialmente em testes dependentes da ristocetina.

A realização do teste de DNA é especialmente indicada quando os exames fenotípicos estão prejudicados ou indisponíveis, como em situações de gravidez, doenças intercorrentes, coexistência de diferentes tipos de DVW ou outras coagulopatias, presença de anticorpos que interferem nos ensaios, necessidade de diagnóstico pré-natal, ou quando o paciente está trombocitopênico ou distante de um laboratório especializado que possa coletar nova amostra com rapidez (Laffan *et al.*, 2020).

Este estudo avaliou como diferentes variantes genéticas no gene do fator de von Willebrand (*VWF*) influenciam a eficácia do tratamento com desmopressina em pessoas diagnosticadas com os tipos 1 e 2 da doença de von Willebrand (DVW). A pesquisa incluiu 250 indivíduos, entre pacientes com mutações confirmadas no gene *VWF* e familiares com características clínicas compatíveis. Os dados revelaram que todos os participantes com DVW tipo 1 que não possuíam mutações genéticas tiveram uma resposta terapêutica plenamente satisfatória à administração de desmopressina, o que sugere que, nesses casos, os mecanismos de liberação do *VWF* armazenado permanecem preservados. Na prática clínica, isso se traduz em um controle mais eficaz de sangramentos leves a moderados, sobretudo em procedimentos odontológicos, cirúrgicos ou traumáticos.

Em contrapartida, a taxa de resposta completa caiu para cerca de dois terços entre os pacientes do tipo 1 que apresentavam mutações no gene VWF. Já nos casos do tipo 2, apenas cerca de um terço alcançou os critérios definidos como resposta terapêutica ideal. Essa diferença está fortemente ligada à natureza específica das variantes genéticas. Algumas mutações — como certas deleções nos éxons 4 e 5 ou substituições como R854Q — foram associadas a resposta clínica positiva e previsível. Outras, como R1374H ou R1597W, mostraram comprometimento importante na liberação ou ação do fator, o que se refletiu em níveis insuficientes após o uso da medicação. Isso tem implicações diretas no manejo clínico, uma vez que pacientes com essas variantes podem necessitar de reposição exógena de VWF, especialmente em situações clínicas mais exigentes.

No subtipo 2A da DVW, observou-se ampla variabilidade entre as diferentes mutações, embora indivíduos com a mesma alteração genética tenham apresentado perfis semelhantes de resposta. Uma situação parecida foi identificada nos subtipos 2M e 2N: em 2M, algumas mutações permitiram resposta parcial à desmopressina, enquanto outras não geraram qualquer aumento relevante de VWF funcional. Já no 2N, embora o VWF:Act tenha aumentado, o fator VIII apresentou oscilações significativas entre os pacientes, o que é clinicamente relevante dado que esse subtipo se caracteriza pela dificuldade de estabilização do FVIII.

Outro ponto fundamental do estudo foi a análise dos mecanismos fisiopatológicos que explicam a redução do VWF. Pacientes com produção diminuída, mas sem aumento da depuração do fator, tendem a responder bem à desmopressina, pois o fator liberado permanece tempo suficiente na circulação. Já aqueles com depuração acelerada (identificada por razões elevadas entre o pró-peptídeo do VWF e o antígeno total) apresentaram resposta limitada, indicando que mesmo com liberação inicial adequada, o VWF é eliminado rapidamente, comprometendo sua ação hemostática. Isso pode explicar manifestações clínicas persistentes como sangramentos mucosos frequentes, apesar de tratamento.

Adicionalmente, a idade mostrou influência significativa na resposta terapêutica. Indivíduos acima dos 40 anos tiveram melhor desempenho após o uso da desmopressina, possivelmente em função do aumento natural dos níveis de VWF com

o envelhecimento. Esse dado pode ser útil na prática clínica, ao considerar opções terapêuticas mais conservadoras em pacientes mais velhos.

Por fim, foi observado que familiares com o mesmo tipo clínico de DVW e níveis laboratoriais semelhantes ao do paciente índice também apresentaram respostas bastante próximas à desmopressina. Esse achado levanta a possibilidade de que, em determinadas situações, o teste terapêutico com desmopressina poderia ser dispensado em familiares, desde que o histórico clínico e laboratorial seja congruente com o do parente já testado.

Em conjunto, os resultados evidenciam que a resposta à desmopressina é determinada por uma combinação de fatores genéticos, laboratoriais e fisiopatológicos. A identificação da mutação específica, quando possível, fornece não apenas valor diagnóstico, mas também orienta diretamente a conduta terapêutica. Essa abordagem personalizada pode evitar testes desnecessários e garantir maior segurança e eficácia no manejo clínico dos pacientes com DVW.

Conforme demonstrado no estudo de Neto *et al.* (2022), observa-se que 2 pacientes, 96,9% responderam ao DDAVP, sugerindo que a maior parte dos indivíduos com DvW-1 possui um FVW funcional, embora em menor quantidade.

Perda de resposta após 4 horas - Apesar de 75% dos pacientes terem mantido a resposta após 4 horas, 25% tiveram a resposta interrompida. Isso pode estar ligado à rápida depuração do FVW, em que o fator é removido da circulação de forma mais acelerada em certos indivíduos. Esta diminuição da resposta também sugere que a desmopressina provoca um esgotamento temporário dos estoques de FVW armazenados nas células endoteliais. Portanto, o remédio costuma ser administrado com intervalos apropriados para prevenir a falta de resposta.

A resposta foi estabelecida seguindo as orientações da ASH, ISTH, NHF e WFH, levando em conta um incremento de pelo menos 2 vezes o valor basal do FVW e níveis de FVIII e FVW superiores a 0,50 UI/mL (50%). Esses resultados confirmam que a desmopressina é extremamente eficaz em pacientes com DvW-1, no entanto, a duração da resposta pode ser diferente (NETO *et al.*, 2022).

Segundo Mohinani *et al.* (2023) a ação da desmopressina ocorre por meio de receptor V2, localizado nas células endoteliais e nas plaquetas. Isso provoca a liberação do fator VIII e do FVW, fundamentais para a coagulação.

A ligação do FVW com o colágeno subendotelial na vasculatura lesionada e com o Gp1b/IX nas plaquetas é facilitada pelo FVW. Adicionalmente, a P-selectina, que tem regulação positiva na superfície das plaquetas, interage com leucócitos e células endoteliais (Mohinani *et al.*, 2023).

5 CONCLUSÃO

O objetivo geral deste estudo foi analisar a eficácia da desmopressina na correção dos sintomas hemorrágicos em pacientes com a DVW. Desta forma, concluiu-se que a desmopressina representa um avanço significativo no tratamento da Doença de Von Willebrand, especialmente para os pacientes com tipo 1 e alguns subtipos do tipo 2. Sua capacidade de promover a liberação do fator de von Willebrand e do fator VIII a partir das reservas endoteliais proporciona uma melhora rápida e eficaz na hemostasia. Contudo, a resposta ao tratamento depende fortemente das variantes genéticas específicas presentes nos pacientes, evidenciando a importância da avaliação genética para a personalização da terapia. Enquanto pacientes sem mutações no gene FVW geralmente apresentam respostas completas e satisfatórias, aqueles com variantes podem apresentar respostas variáveis, que demandam estratégias terapêuticas individualizadas. Além disso, fatores fisiológicos como idade e metabolismo influenciam a eficácia e a duração da resposta à desmopressina. Por fim, a desmopressina se mostra um medicamento altamente eficaz, mas os profissionais de saúde precisam estar alinhados e atualizados com as informações corretas. Informando ao paciente que este tratamento se adequa melhor aos portadores de DVW tipo 1 e que a resposta completa à desmopressina depende das variantes genéticas que a pessoa possuir.

REFERÊNCIAS

- ATIQU, F. *et al.* A resposta à desmopressina depende da presença e do tipo de variantes genéticas em pacientes com doença de von willebrand tipo 1 e tipo 2. **Blood Advances**, Holanda, v.6, n.18, p. 1-10, set. 2022.
- BARBOSA, F, T. Doença de Von Willebrand e anestesia. **Revista Brasileira de anesthesiologia**, Alagoas, v.57, n.3, mai-jun. 2007.
- DOENÇA de Von Willebrand: fisiologia, diagnóstico e tratamento. **Sanar med**, 2021. Disponível em: Doença de Von Willebrand: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento - Sanarmed. Acesso em: 04 de jun. 2025.
- KUTER, D, J. Doença de Von Willebrand. **MSD Manual versão profissionais de saúde**, mai. 2024.
- KREUZ, W. Doença de von willebrand: da descoberta à terapia – marcos nos últimos 25 anos. **Haemophilia**, Alemanha, v.14, n.5, p. 1-2, ago. 2008.
- LAFFAN, M. *et al.* Doença de Von Willebrand: diagnóstico e tratamento, tratamento de mulheres e abordagem genômica para o diagnóstico. **Haemophilia**, mai. 2020.
- MOHINANI, A. *et al.* Desmopressina como agente hemostático e poupador de sangue em distúrbios hemorrágicos. **European journal of Haematology**, Bethesda, v. 110, n. 5, p. 1-10, mai. 2023.
- MARQUES, M, P, C; LEITE, E, S, T. Cuidados nos pacientes com hemofilia e doença de von willebrand na cirurgia eletiva otorrinolaringológica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.69, n. 1, jan. 2003.
- NETO, A. R. *et al.* Responsividade à desmopressina em pessoas portadoras de doença de von willebrand tipo 1 (DVW-1) e hemofilia A leve (HAL). **Elsevier**, Vitória, ES, p. 1-2, out. 2022.
- NOLETO, B, A. O mecanismo de ação da desmopressina em pacientes com doença de von willebrand: uma revisão bibliográfica. **Hematocliil**, jul. 2024.
- PERPÉTUO, S. S. D. A.; MATOSINHO, C. G. R.; CHAVES, D. G.; *et al.* Clinical and hemorrhagic profiles of patients with von Willebrand disease. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, n. 4, p. 543–548, 2022.

RAY, S.; RAY, A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2016, Issue 11. Art.

SILVA, J, S. **Avanços e desafios nos métodos diagnósticos laboratoriais da doença de Von Willebrand**: uma revisão bibliográfica. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em ciências Biomédicas) – Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2024.

TRATAMENTOS para doença de Von Willebrand. **Associação brasileira de Pessoas com Hemofilia**, 2025. Disponível em: [Tratamentos para Doença de Von Willebrand - Abraphem](#). Acesso em: 4 de jun. 2025.