

RELAÇÃO ENTRE DEGRADAÇÃO DO FATOR DE VON WILLEBRAND E DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE HEYDE

RELATIONSHIP BETWEEN VON WILLEBRAND FACTOR DEGRADATION AND HEYDE SYNDROME DIAGNOSIS

Marcelo Flavio Gomes Jardim Filho¹

Resumo: A Síndrome de Heyde é uma condição clínica caracterizada pela coexistência de estenose aórtica e sangramento gastrointestinal, geralmente associado à angiodisplasia. Este estudo revisa a literatura recente, destacando a relação entre a estenose aórtica e a degradação do fator de von Willebrand (FvW), que leva ao desenvolvimento da doença de von Willebrand adquirida (DVWA). A revisão aborda os principais parâmetros bioquímicos e métodos diagnósticos utilizados para a identificação da síndrome, enfatizando a importância da ecocardiografia para a detecção da estenose aórtica e da eletroforese dos multímeros de FvW para a confirmação da DVWA. A análise inclui discussões sobre os desafios diagnósticos e as implicações clínicas da síndrome, propondo diretrizes que possam melhorar o manejo terapêutico e reduzir a morbidade associada. Conclui-se que uma abordagem diagnóstica integrada e baseada em evidências é fundamental para a detecção precoce e tratamento eficaz da Síndrome de Heyde.

Palavras-Chave: Diagnóstico; Fator de von Willebrand; Síndrome de Heyde

Abstract: Heyde's Syndrome is a clinical condition characterized by the coexistence of aortic stenosis

¹ Médico Cardiologista, Título de especialista em cardiologia pela SBC, Certificado de especialista em hipertensão arterial pela Sociedade brasileira de hipertensão, Major médico da polícia militar do RJ, Plantonista da unidade coronariana do Hospital Municipal Salgado Filho servidor público municipal



and gastrointestinal bleeding, typically associated with angiodysplasia. This study reviews recent literature, highlighting the relationship between aortic stenosis and the degradation of von Willebrand factor (vWF), leading to the development of acquired von Willebrand disease (AVWD). The review addresses the key biochemical parameters and diagnostic methods used for identifying the syndrome, emphasizing the importance of echocardiography for detecting aortic stenosis and multimer analysis of vWF for confirming AVWD. The analysis includes discussions on the diagnostic challenges and clinical implications of the syndrome, proposing guidelines that could improve therapeutic management and reduce associated morbidity. It concludes that an integrated, evidence-based diagnostic approach is essential for the early detection and effective treatment of Heyde's Syndrome.

Keywords: Diagnosis; von Willebrand Factor; Heyde's Syndrome

Introdução

A Doença Diverticular e a angiodisplasia/malformações arteriovenosas (AVMs) são as principais causas de sangramento gastrointestinal baixo (LGIB) na população idosa. Em contraste, a síndrome de Heyde, uma condição rara mais comumente observada em idosos, é caracterizada por uma relação única entre a estenose aórtica e o sangramento gastrointestinal, onde a fonte de sangramento é, tipicamente, a angiodisplasia. A hipótese mais aceita atualmente para explicar a fisiopatologia da síndrome de Heyde é a síndrome de von Willebrand adquirida (AVWS). Especificamente, há evidências na literatura que demonstram a destruição dos multímeros de alto peso molecular do fator de von Willebrand (vWF) na eletroforese em gel, secundária ao cisalhamento por uma válvula aórtica estenótica, resultando em AVWS e, conseqüentemente, em hemorragia gastrointestinal (Tsuchiya, S.; Matsumoto, Y.; Doman, T.; Fujiya, T.; Sugisawa, J.; et al, 2020)

Entretanto, essa hipótese permanece controversa, pois há casos relatados na literatura onde não foi encontrada evidência de tal destruição, levantando dúvidas sobre a universalidade desta ex-



plicação para todos os casos de síndrome de Heyde. Desde a primeira descrição feita pelo Dr. Heyde em 1958, inúmeros casos dessa associação única têm sido reportados, mas até o momento, nenhuma revisão sistemática abrangente dos relatos de casos havia sido conduzida. Este estudo apresenta uma revisão sistemática desse tipo, resumindo a epidemiologia, fatores de risco, características clínicas, abordagem diagnóstica, incluindo a prevalência de AVWS, e o manejo da síndrome de Heyde conforme os casos relatados na literatura (Islam, S.; Cevik, C.; Islam, E.; Attaya, H.; Nugent, K, 2011).

Na literatura, diversos parâmetros têm sido discutidos para auxiliar no diagnóstico da síndrome de Heyde. Dentre eles, destaca-se a análise do fator de von Willebrand, uma glicoproteína crucial para a hemostasia primária, cuja função é frequentemente comprometida em pacientes com estenose aórtica grave. A fragmentação do fator de von Willebrand, induzida pelo estresse mecânico gerado pela estenose aórtica, é um dos marcadores bioquímicos mais relevantes para o diagnóstico desta síndrome, conforme apontado por estudos como os de Venerito et al. (2021) e Tsuchiya et al. (2020). A degradação desse fator resulta em uma menor capacidade de adesão plaquetária, predispondo os pacientes a hemorragias gastrointestinais.

Apesar do progresso na compreensão dessa síndrome, o diagnóstico ainda apresenta desafios consideráveis, em parte devido à ausência de critérios diagnósticos padronizados e à sobreposição de sintomas com outras condições. A identificação da estenose aórtica, frequentemente realizada por meio de ecocardiografia transtorácica, é uma etapa crítica, mas deve ser complementada pela avaliação laboratorial do fator de von Willebrand e por métodos de imagem endoscópicos para a detecção de angiodisplasias.

Este estudo propõe-se a revisar a literatura científica recente sobre a Síndrome de Heyde, com foco nos parâmetros bioquímicos e nas abordagens diagnósticas que possam facilitar a identificação precoce e precisa dessa condição. A consolidação dessas informações visa contribuir para a elaboração de diretrizes clínicas que melhorem o manejo terapêutico e reduzam a morbidade associada à síndrome.

Essa introdução revisada oferece um contexto mais claro e articulado sobre a relevância da



Síndrome de Heyde na prática clínica, destacando a importância dos avanços diagnósticos e a necessidade de diretrizes bem estabelecidas para o manejo eficaz dessa condição.

FISIOPATOLOGIA

A estenose aórtica é amplamente reconhecida como a valvulopatia mais comum e representa a principal indicação para cirurgia valvular nas regiões ocidentais. Fatores de risco específicos, como a presença de válvula aórtica bicúspide ou tricúspide, desempenham um papel significativo, sendo responsáveis por 50% e 30-40% dos casos, respectivamente. No entanto, a estenose aórtica degenerativa é mais bem compreendida como um processo multifatorial semelhante à aterosclerose, onde os fatores de risco para seu desenvolvimento coincidem com aqueles já associados à aterosclerose. Notavelmente, a doença arterial coronariana está presente em 30% dos pacientes com estenose aórtica leve a moderada e em 50% daqueles com estenose grave (Messika-Zeitoun; Lloyd, 2018; Blackshear et al., 2013).

Para áreas valvulares menores que 1.5 cm², tanto o gradiente quanto a velocidade máxima transvalvulares tendem a aumentar, resultando frequentemente em fluxos turbulentos ou em jato que elevam a tensão de cisalhamento sobre a válvula aórtica (Natorska et al., 2016). Sob condições de baixa tensão de cisalhamento, o fator de von Willebrand (FvW) circula em uma forma globular e quiescente, sendo ativado apenas em situações de lesão vascular. Quando ativado, o FvW adota uma conformação linear que facilita sua interação com as plaquetas, promovendo sua ativação e adesão. Os multímeros de elevado peso molecular (MEPM) do FvW são considerados altamente eficazes devido à sua capacidade de se ligarem de forma espontânea tanto às plaquetas quanto ao colágeno (Hilligass; Limdi, 2016; Van Belle et al., 2015).

Em condições normais, a enzima ADAMTS13, uma desintegrina e metaloprotease, regula a distribuição dos multímeros de elevado peso molecular para evitar a formação de trombos. No entanto, em situações de elevada tensão de cisalhamento, como ocorre na estenose aórtica, os MEPM



sofrem modulações dinâmicas que resultam na perda de sua forma globular, expondo os locais de ligação à ADAMTS13 e facilitando sua clivagem (Tiede et al., 2008). A diminuição dos multímeros de maior peso molecular, com percentagens inferiores a 10,5%, está associada a um aumento do risco hemorrágico (Hilligass; Limdi, 2016).

A importância das tensões de cisalhamento na hemostase foi confirmada por estudos que utilizaram dispositivos de assistência ventricular. Esses estudos mostraram que um ambiente de alta velocidade e tensão de cisalhamento resulta na perda progressiva dos MEPM em todos os pacientes, com uma associação significativa a complicações hemorrágicas, principalmente no trato gastrointestinal, observadas em 20-40% dos pacientes (Spangenberg et al., 2015).

Ao estudar 95 pacientes com estenose aórtica moderada a grave, Spangenberg et al. (2015) observaram uma redução dos MEPM em 42% dos casos. De maneira similar, Vincentelli et al. (2003) relataram que 79% dos pacientes com estenose aórtica grave e 75% daqueles com estenose moderada apresentavam uma diminuição significativa dos MEPM. No entanto, em um estudo com tamanho amostral comparável, apenas 20% dos pacientes exibiam uma redução significativa dos MEPM, e esses indivíduos mostraram um gradiente transvalvular máximo 34,8% maior em comparação com pacientes com percentuais normais de MEPM (Natorska et al., 2016).

Apesar de esses achados sustentarem a correlação entre estenose aórtica e déficit de fator de von Willebrand, a disparidade nas taxas relatadas (42% vs. 79-75% vs. 20%) indica que essa relação é complexa e dependente de fatores individuais, incluindo a idade, a presença de comorbidades como doenças da tireoide, e a gravidade da estenose aórtica (Franchini et al., 2004). Em pacientes com patologias da tireoide, por exemplo, aproximadamente 2,6% demonstram alterações de coagulação consistentes com a doença de von Willebrand adquirida (Franchini et al., 2004).

Bowen et al. (2003) demonstraram que o grupo sanguíneo, especialmente o grupo O, influencia a susceptibilidade à proteólise e ao clearance do FvW pela ADAMTS13. O FvW, sintetizado nas células endoteliais, megacariócitos e plaquetas, passa por uma série de modificações até sua glicosilação. O estudo mostrou que os oligossacarídeos presentes na estrutura do FvW protegem o local de



clivagem pela ADAMTS13. A presença de oligossacarídeos específicos do grupo sanguíneo O parece prevenir a proteólise, resultando em níveis basais de FvW mais baixos nesses indivíduos comparados aos de outros grupos sanguíneos.

Em relação ao papel da idade na síndrome de Heyde, Balaoing et al. (2014) observaram que o FvW, expresso e segregado pelas células endoteliais ao longo da vida, tende a se acumular no subendotélio valvular, promovendo a formação de nódulos e posterior calcificação. Esse acúmulo de FvW em uma matriz extracelular mais antiga, dispersa e desorganizada, pode afetar o desenvolvimento e a progressão da estenose aórtica por calcificação. Além disso, o estudo indicou que a expressão de ADAMTS13 não é afetada pela idade, sugerindo um desequilíbrio crescente na relação FvW/ADAMTS13 ao longo do tempo, o que pode explicar o maior risco hemorrágico em pacientes idosos (Balaoing et al., 2014).

Se tratando do déficit adquirido de fator de von Willebrand (FvW), quando associado a episódios de hemorragia em indivíduos sem histórico pessoal ou familiar de hemorragia recorrente, é um indicativo para o diagnóstico da doença de von Willebrand adquirida (DVWA). Esta condição, embora rara, com uma prevalência estimada de 0,04%, está associada a uma morbidade significativa. Caracteriza-se por um déficit qualitativo do FvW, semelhante ao observado na doença de von Willebrand hereditário tipo 2A (Giannini et al., 2011). Embora a maioria dos pacientes não apresente histórico de hemorragias, cerca de 48% manifestam diátese hemorrágica, frequentemente evidenciada por episódios de sangramentos mucocutâneos, como epistaxe, sangramento gengival e hemorragias gastrointestinais (Giannini et al., 2011).

No subgrupo específico de indivíduos com DVWA secundária à estenose aórtica, estudos indicam que, apesar do déficit de FvW, apenas entre 9% e 21% dos pacientes têm histórico de hemorragia ou anemia (Vincentelli et al., 2003). Natorska et al. (2016) sugerem que mecanismos intrínsecos à própria estenose aórtica podem explicar por que a incidência de hemorragias ou anemia nesses pacientes é menor do que o esperado. De fato, em pacientes com estenose aórtica moderada a grave e com gradiente transvalvular elevado, o déficit de multímeros de elevado peso molecular (MEPM) é



acompanhado por um aumento na produção de trombina e ativação plaquetária. Este fenômeno altera o equilíbrio hemostático em direção à trombose, promovendo a formação de trombos ricos em fibrina, independentemente da presença do FvW (Natorska et al., 2011).

Assim, a compreensão da fisiopatologia da Síndrome de Heyde, requer uma análise dos mecanismos que conectam a estenose aórtica com o sangramento gastrointestinal, particularmente em pacientes idosos. Este complexo quadro clínico é mediado pela perda dos multímeros de elevado peso molecular do fator de von Willebrand (MEPM FvW), uma condição que leva à doença de von Willebrand adquirida (DVWA) e que está intimamente relacionada à disfunção hemostática.

O envelhecimento, um fator chave que exacerba essa condição, pois está associado à hipoxia da mucosa gastrointestinal e à dilatação venular progressiva, o que, por sua vez, contribui para a incompetência dos esfíncteres pré-capilares. Esses fatores criam um ambiente propício para o desenvolvimento de angiodisplasia gastrointestinal (GI), uma das principais causas de hemorragia nesta população. Estudos recentes destacam que a interação entre o FvW e a angiopoietina-2 (Ang-2) nas células endoteliais modula a sinalização através do receptor VEGFR2, um processo crítico para a proliferação e migração celular. Essas interações são essenciais na angiogênese, e a desregulação desse processo, exacerbada pela estenose aórtica, resulta em uma vascularização anômala característica da angiodisplasia (Randi, Laffan, 2017; Gragnano et al., 2017).

Ainda, nas células do músculo liso vascular, o FvW exerce um papel significativo na maturação dos vasos, um processo que também é afetado pela sua deficiência. Isso não apenas contribui para a predisposição ao sangramento, mas também para a formação de vasos anômalos, que podem sangrar com facilidade, agravando ainda mais o quadro clínico dos pacientes com Síndrome de Heyde (Hudzik, Wilczek, & Gasior, 2016).



DIAGNÓSTICO

Angioplastia Gastrointestinal

Em indivíduos que apresentam anemia ou hemorragia digestiva, é essencial investigar possíveis fontes de sangramento gastrointestinal, incluindo úlceras gástricas ou duodenais, doença diverticular, neoplasias e doenças inflamatórias intestinais (Hudzik, Wilczek, Gasior, 2016). A primeira abordagem recomendada consiste na realização de endoscopia digestiva alta e colonoscopia, para avaliar de forma abrangente as possíveis causas de sangramento.

A cápsula endoscópica é um método valioso para a visualização do intestino delgado, sendo considerada uma técnica segura e eficaz para a identificação de lesões que podem passar despercebidas em outros exames endoscópicos. No entanto, essa técnica possui limitações, como a dificuldade em identificar todas as lesões, especialmente aquelas localizadas no intestino delgado distal, visibilidade comprometida em casos de hemorragia ativa, e a impossibilidade de intervenção direta (Thompson et al., 2012; Michot et al., 2012). Para superar essas limitações, a enteroscopia com balão, seja de um ou de dois balões, pode ser empregada. Embora a enteroscopia ofereça uma melhor qualidade de imagem, ela também não permite, de forma isolada, a realização de manobras terapêuticas extensas (Randi & Laffan, 2017).

Endoscopicamente, a angiodisplasia é caracterizada por lesões pequenas (geralmente menores que 5 mm), planas, de cor vermelho-cereja, distribuídas ao longo da mucosa gastrointestinal. Essas lesões são frequentemente observadas no cólon direito e no ceco, áreas onde a espessura da parede intestinal e a tensão parecem aumentar a predisposição para o desenvolvimento dessas anomalias (Michot et al., 2012). Essas lesões podem ainda, apresentar uma mucosa circundante mais pálida, conferindo-lhes um aspecto de “halo claro”, o que é característico em alguns casos de angiodisplasia (Hudzik, Wilczek, Gasior, 2016).

O sucesso de qualquer procedimento endoscópico depende de vários fatores, incluindo a experiência do operador, a visibilidade durante o procedimento, e a localização e o tamanho da lesão.



Devido à possibilidade de confusão com áreas de inflamação ou trauma, é recomendada a repetição da endoscopia digestiva alta ou da colonoscopia em casos de alta suspeita clínica ou quando o exame inicial é de baixa qualidade, antes de se considerar a investigação do intestino delgado com técnicas adicionais (Blackshear et al., 2013).

As técnicas radiográficas, como a angiografia, são indicadas para pacientes que apresentam hemorragia digestiva aguda e cujas endoscopias não identificaram nenhuma lesão, ou para confirmar a localização de lesões suspeitas visualizadas previamente por endoscopia. A angiografia é particularmente útil no diagnóstico agudo de angiodisplasia, pois não requer preparo intestinal prévio, permite a localização precisa da lesão hemorrágica e possibilita a embolização terapêutica da mesma. Contudo, deve-se considerar os riscos associados, como a isquemia intestinal, limitando sua indicação para pacientes com hemorragia grave e instabilidade hemodinâmica (Michot et al., 2012).

Caso as lesões relevantes não sejam identificadas, como neoplasias ou outras patologias gastrointestinais, ou se for diagnosticada angiodisplasia, deve-se considerar a possibilidade de doença valvular, como a estenose aórtica, sugerindo a presença da Síndrome de Heyde como um diagnóstico diferencial. Nesse contexto, Blackshear et al. (2013) recomendam a realização de um ecocardiograma para avaliar a estenose aórtica, juntamente com testes para o fator de von Willebrand (FvW), a fim de excluir ou confirmar a presença de DVWA.

Estenose Aórtica

A estenose aórtica, uma das principais valvulopatias adquiridas em pacientes idosos, está frequentemente associada à angiodisplasia gastrointestinal e à doença de von Willebrand adquirida (DVWA), caracterizando assim a Síndrome de Heyde. O diagnóstico dessa síndrome muitas vezes começa com a identificação de estenose aórtica, geralmente através de um ecocardiograma transtorácico.

O ecocardiograma transtorácico é o exame de escolha para avaliar a presença e a gravidade



da estenose aórtica. Este exame permite a visualização detalhada dos folhetos valvares, seu movimento, o grau de calcificação e a função do ventrículo esquerdo. Em pacientes com estenose aórtica, observa-se frequentemente uma calcificação significativa das cúspides valvares, o que leva a uma redução da área valvar e a um aumento do gradiente de pressão através da válvula. Essa sobrecarga pressórica, por sua vez, pode levar à diminuição da função ventricular com o tempo, exacerbando os sintomas clínicos e aumentando o risco de complicações, como hemorragias gastrointestinais associadas à angiodisplasia (Grimard, Safford, & Burns, 2016).

A associação entre estenose aórtica e hemorragia gastrointestinal, devido à angiodisplasia, é um marcador importante da Síndrome de Heyde. A calcificação da válvula aórtica e a consequente alteração do fluxo sanguíneo podem levar à degradação dos multímeros de elevado peso molecular do fator de von Willebrand (FvW), resultando em DVWA. Essa condição predispõe os pacientes a sangramentos, especialmente no trato gastrointestinal. A detecção precoce de estenose aórtica por meio de ecocardiograma permite que os médicos considerem a possibilidade de Síndrome de Heyde em pacientes com histórico de anemia inexplicada ou episódios de sangramento gastrointestinal (Carità et al., 2016).

A confirmação do diagnóstico da Síndrome de Heyde exige não apenas a identificação da estenose aórtica, mas também a investigação dos parâmetros laboratoriais relacionados ao FvW. A diminuição dos multímeros de elevado peso molecular do FvW, frequentemente observada em pacientes com estenose aórtica significativa, é um indicativo de DVWA. Esse achado, aliado aos sintomas clínicos e às evidências endoscópicas de angiodisplasia, reforça o diagnóstico de Síndrome de Heyde e orienta o manejo terapêutico, que pode incluir a substituição da válvula aórtica para resolver tanto a estenose quanto as complicações hemorrágicas associadas (Van Belle et al., 2019).

Von Willebrand Adquirida

A correta abordagem diagnóstica da Síndrome de Heyde, com ênfase na identificação da



doença de von Willebrand adquirida (DVWA), requer a aplicação de testes laboratoriais sensíveis e específicos que possam confirmar alterações na hemostasia. Dado que a DVWA é uma condição associada frequentemente a estenose aórtica grave, é essencial que a avaliação inicial inclua um painel de testes de coagulação.

O protocolo diagnóstico deve iniciar-se com testes básicos de coagulação, incluindo o tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) e o tempo de protrombina (PT). O APTT, que mede a via intrínseca e comum da coagulação, pode estar normal ou ligeiramente aumentado em pacientes com DVWA. O tempo de protrombina, por sua vez, geralmente não apresenta alterações significativas. Juntamente com esses testes, recomenda-se a realização do PFA-100, um analisador de função plaquetária que possui alta sensibilidade na detecção de defeitos nos multímeros de elevado peso molecular do fator de von Willebrand (MEPM), que são frequentemente diminuídos em pacientes com estenose aórtica. Estudos indicam que o PFA-100 está prolongado em 92% dos pacientes com estenose aórtica grave e em 50% daqueles com estenose moderada, apesar de seu uso ser limitado em condições específicas como anemia (hemoglobina <10 mg/dL), hemólise, trombocitopenia ou uso de medicamentos antiplaquetários (Hudzik, Wilczek, Gasior, 2016).

Caso haja suspeita de DVWA baseada nos testes iniciais, é imperativo solicitar testes específicos que possibilitem um diagnóstico definitivo. Estudos de referência sugerem que uma sensibilidade de 86% foi alcançada em pacientes com DVWA quando se observaram reduções em pelo menos um dos seguintes parâmetros (Tiede et al., 2008):

- FvW <50 IU/dL – Este teste quantifica os monômeros de fator de von Willebrand, independentemente de sua polimerização. Uma redução significativa neste valor indica uma deficiência global do fator, comum na DVWA.
- Razão FvW /Ag <0.7 – Esta razão reflete a proporção entre a atividade do cofator de ristocetina e o antígeno de FvW, e sua redução pode indicar a presença de anticorpos inibitórios ou uma perda seletiva dos multímeros de elevado peso molecular.



- Razão FvW /Ag <0.8 – Esta medida, que compara a ligação ao colágeno com o antígeno de FvW, é um marcador de perda ou diminuição dos MEPM. Estudos mostram que esta razão está diminuída em 67% dos pacientes com estenose aórtica grave e em 25% daqueles com estenose moderada.

Ainda que a combinação de testes como o PFA-100, APTT e PT possa fornecer um diagnóstico preliminar da doença de von Willebrand adquirida (DVWA) na maioria dos casos, é importante ressaltar que a exclusão dessa condição não deve ser baseada apenas nesses resultados. Em situações de alta suspeita clínica, recomenda-se a realização de eletroforese dos multímeros do fator de von Willebrand (FvW), que é considerado o padrão-ouro (gold standard) para a detecção de anomalias estruturais nos multímeros. Este teste permite a identificação detalhada das formas multimerizadas do FvW, destacando reduções ou ausências de multímeros de elevado peso molecular, que são indicativos de DVWA em pacientes com estenose aórtica (Tiede et al., 2008).

A utilização de técnicas de imunohistoquímica, como o ensaio imunoenzimático (ELISA), permite a detecção de anticorpos anti-FvW. Embora a presença desses anticorpos não seja considerada diagnóstico definitivo de DVWA, estudos sugerem que sua presença pode estar associada a uma maior frequência de episódios hemorrágicos, indicando casos de maior gravidade. Esses anticorpos, ao interferirem na função normal do FvW, podem exacerbar a predisposição ao sangramento em pacientes já vulneráveis devido à estenose aórtica, tornando a identificação e monitoramento desses marcadores uma ferramenta útil para estratificação do risco e manejo clínico mais personalizado (Budde et al., 2008).

Considerações Finais

A Síndrome de Heyde é uma condição complexa e multifacetada que apresenta desafios significativos tanto no diagnóstico quanto no manejo clínico. A associação entre estenose aórtica e



sangramento gastrointestinal, particularmente devido à angiodisplasia, destaca a importância de uma abordagem diagnóstica que combine métodos clínicos, laboratoriais e de imagem. A literatura revisada ao longo deste estudo sublinha a relevância de integrar essas ferramentas para um diagnóstico mais preciso e oportuno.

O diagnóstico da Síndrome de Heyde deve começar com a identificação da estenose aórtica, geralmente realizada por meio de ecocardiograma transtorácico, que permite a avaliação detalhada da função valvar e a detecção de alterações hemodinâmicas associadas. Paralelamente, a avaliação laboratorial do fator de von Willebrand (FvW), com ênfase na análise dos multímeros de elevado peso molecular, é crucial para a confirmação da doença de von Willebrand adquirida (DVWA), uma característica marcante desta síndrome. A combinação desses exames permite não apenas a confirmação do diagnóstico, mas também a estratificação dos pacientes de acordo com o risco de complicações hemorrágicas.

Embora o entendimento da fisiopatologia da Síndrome de Heyde tenha avançado significativamente, ainda existem lacunas no conhecimento que requerem investigações futuras. Estudos adicionais são necessários para explorar a variabilidade clínica observada entre os pacientes, bem como para desenvolver novas abordagens terapêuticas que possam melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Referências

BASAK, D. K.; GOMES, R. R.; ARFIN, S., Md. Heyde's syndrome: Rarely heard and often missed. *Advanced Research in Gastroenterology & Hepatology*, v. 2, n. 4, 2017. DOI: 10.19080/argh.2017.02.555592.

BLACKSHEAR, J. L. et al. Indexes of von Willebrand Factor as Biomarkers of Aortic Stenosis Severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] Study). *The American Journal of Cardiology*, v. 111, n. 3, p. 374-381, 2013. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.015.



BUDDE, U.; SCHNEPPENHEIM, R. Acquired von Willebrand syndrome in patients with high shear stress: from quantitative loss of von Willebrand factor to qualitative defects. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 34, n. 5, p. 520-528, 2008. DOI: 10.1055/s-0029-1145245.

CARITÀ, P.; COPPOLA, G.; NOVO, G. et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *Journal of Geriatric Cardiology*, v. 13, p. 489-498, 2016. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001.

GIANNINI, S. et al. Acquired von Willebrand syndrome type 2A in a JAK2-positive essential thrombocythemia - affected member of a large von Willebrand disease family with a novel autosomal dominant A1716P mutation. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 105, n. 5, p. 921-924, 2011. DOI: 10.1160/th10-08-0517.

GOLA, W.; LELONEK, M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiology Journal*, v. 17, n. 4, p. 330-334, 2010.

GRAGNANO, F. et al. Von Willebrand Factor as a Novel Player in Valvular Heart Disease: From Bench to Valve Replacement. *Angiology*, v. 69, n. 2, p. 103-112, 2017. DOI: 10.1177/0003319717708070.

GRIMARD, B. H.; SAFFORD, R. E.; BURNS, E. L. Aortic stenosis: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, v. 93, p. 371-378, 2016.

HUDZIK, B.; WILCZEK, K.; GASIOR, M. Heyde syndrome: Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ*, v. 188, n. 2, p. 135-138, 2016. DOI: 10.1503/cmaj.150194.

ISLAM, S. et al. Heyde's syndrome: a critical review of the literature. *Journal of Heart Valve Disease*, v. 20, n. 4, p. 366-375, 2011.

MICHOT, J. M. et al. Severe gastro-intestinal angiodysplasia in context of Heydes syndrome durably cured after aortic valve replacement. *La Presse Médicale*, v. 41, n. 7-8, p. 763-766, 2012. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.10.012.

MOHEE, A. et al. Aortic stenosis and anemia with an update on approaches to managing angiodysplasia in 2018. *Cardiology Journal*, v. 27, p. 72-77, 2020. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0068.



NATORSKA, J. et al. Increased thrombin generation and platelet activation are associated with deficiency in high molecular weight multimers of von Willebrand factor in patients with moderate-to-severe aortic stenosis. *Heart*, v. 97, n. 24, p. 2023-2028, 2011. DOI: 10.1136/hrt.2010.217273.

RANDI, A. M.; LAFFAN, M. A. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 15, n. 1, p. 13–20, 2017. DOI: 10.1111/jth.13551.

THOMPSON, J. L. et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v. 144, n. 1, p. 112-116, 2012. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.034.

TIEDE, A. et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: A retrospective single-centre cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 6, n. 4, p. 569–576, 2008. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02909.x.

TSUCHIYA, S. et al. Disappearance of Angiodysplasia Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in a Patient with Heyde's Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, v. 27, n. 3, p. 271-277, 2020.

VAN BELLE, E. et al. von Willebrand factor and management of heart valve disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 73, p. 1078-1088, 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.045.

VENERITO, M. et al. Gastrointestinal bleeding and cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 36, n. 3, p. 746-753, 2021.

VINCENELLI, A. et al. Acquired Von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 4, p. 343-349, 2003. DOI: 10.1056/nejmoa022831.

