

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

*LABORATORY DIAGNOSIS OF VON WILLEBRAND DISEASE:
A LITERATURE REVIEW*

Recebido em: 23/01/2021

Aceito em: 07/07/2021

BRUNA MANZUTTI REZENDE ¹

ANDRÉA MENDES FIGUEIREDO ²

¹Biomédica pelo Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru/SP.

²Professora Doutora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Sagrado Coração, Bauru/SP.

Autor correspondente:

ANDRÉA MENDES FIGUEIREDO

E-mail: andrea.figueiredo@unisagrado.edu.br

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*LABORATORY DIAGNOSIS OF VON WILLEBRAND DISEASE:
A LITERATURE REVIEW*

RESUMO

A doença de Von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico mais comum decorrente de disfunção qualitativa ou quantitativa do fator de Von Willebrand (FVW) podendo ser adquirida ou congênita. De acordo com a Federação Mundial de Hemofilia de 2017, do total de 315.423 pessoas portadoras de coagulopatias hereditárias, 76.144 são portadoras da DVW com prevalência no Brasil de 8.531 portadores para um total de 209.288.278 brasileiros. É frequentemente subdiagnosticada por profissionais de saúde devido ao desconhecimento de suas apresentações clínicas, indisponibilidade de testes laboratoriais específicos ou dificuldades técnicas para a realização desses testes. Com base na gravidade e subdiagnóstico da DVW, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente para descrever a doença e os exames laboratoriais para o diagnóstico das alterações ocasionadas na hemostasia a fim de evidenciar a importância do conhecimento pelos profissionais da saúde e proporcionar melhor *acompanhamento dos pacientes*. Trata-se de um estudo descritivo de revisão da literatura de artigos completos, monografias, dissertações e teses indexadas nas bases de dados MEDLINE, SCIELO, LILACS, BIREME e Biblioteca Virtual de Saúde, utilizando as palavras-chave: Fator de Von Willebrand, Doença de Von Willebrand e Diagnóstico Laboratorial, no período entre 2000 e 2019, nos idiomas português e inglês. O FVW é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária, pela formação do tampão plaquetário e por manter níveis plasmáticos adequados do Fator VIII. O diagnóstico da DVW é de extrema importância, pois ela oferece graves riscos ao indivíduo quando subdiagnosticada. Esse diagnóstico requer conhecimento técnico dos profissionais de saúde para o correto tratamento, pois a variedade de tipos e subtipos que apresenta pode ocasionar falhas no diagnóstico. Sugere-se maiores esclarecimentos aos profissionais de saúde por meio de educação permanente com médicos Hematologistas para um diagnóstico preciso e confiável.

Palavras-chave: Fator de Von Willebrand. Doença de Von Willebrand. Diagnóstico Laboratorial.

ABSTRACT

Von Willebrand Disease (VWD) is the most common hemorrhagic disorder related to a qualitative or quantitative dysfunction of the Von Willebrand Factor (VWF); it can be acquired or congenital. According to the World Federation of Hemophilia, out of 315,423 people with hereditary coagulopathies, 76,144 are carriers of the VWD. In Brazil, there is a prevalence of 8,531 carriers out of 209,288,278 Brazilians. It is often underdiagnosed by health professionals due to the lack of knowledge of its clinical presentations, unavailability of specific laboratory tests, or technical difficulties to perform these tests. Based on the severity and underdiagnosis of VWD, this study aimed to review the literature to describe the disease and the changes caused in hemostasis to highlight the importance of providing knowledge to health professionals and a better monitoring of patients. This is a descriptive study carried out through a literature review of complete articles, final papers, dissertations, and theses, indexed on MEDLINE, SCIELO, LILACS, BIREME, and on the Virtual Health Library, using the keywords: Coagulopathy, Von Willebrand Factor, and Von Willebrand Disease, between 2000 to 2019, in Portuguese and English. VWF is essential during blood clotting because it is responsible for the activation of platelet, formation of a platelet plug, and maintenance of adequate plasma levels of Factor VIII. The diagnosis of VWD is essential because it offers grave risks to the individual when underdiagnosed. It requires technical knowledge from health professionals for the correct treatment since its variety of types and subtypes can cause failures in the diagnosis. Further clarification is suggested to health professionals through permanent education with Hematologists for an accurate and reliable diagnosis.

Keywords: *Von Willebrand factor. Von Willebrand disease. Laboratory diagnosis.*

INTRODUÇÃO

A doença de Von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico mais comum decorrente de disfunção qualitativa ou quantitativa do fator de Von Willebrand (FVW), podendo ser adquirida ou congênita. Dados da Federação Mundial de Hemofilia de 2017 indicavam que do total de 315.423 pessoas portadoras de coagulopatias hereditárias, 76.144 eram portadoras da DVW, com prevalência no Brasil de 8.531 portadores para um total de 209.288.278 brasileiros. Ela é frequentemente subdiagnosticada devido ao desconhecimento de suas apresentações clínicas por profissionais de saúde, indisponibilidade de testes laboratoriais diagnósticos ou dificuldades técnicas para a realização desses testes (LORENZI, 2006).

Foi descrita pela primeira vez em 1926, pelo médico finlandês Erik Von Willebrand em Floglo, no arquipélago das ilhas Aland, localizado entre a Suécia e a Finlândia. Nesse arquipélago, 66 indivíduos de ambos os sexos foram acometidos por uma coagulopatia ocasionada pela mutação do braço curto do cromossomo XII, levando a uma disfunção quantitativa e qualitativa na glicoproteína denominada “Fator de Von Willebrand (FVW)”, com disfunção plaquetária e diminuição dos níveis do fator VIII (BARBOSA; CUNHA, 2007; LORENZI, 2006).

Também conhecida como “pseudo-hemofilia A”, a DVW é frequentemente subdiagnosticada e confundida com a Hemofilia A pelo fato de ambas apresentarem alteração do Fator VIII. Sua diferença pode ser constatada através da incidência exclusiva da Hemofilia no sexo masculino, com presença do FVW normal, enquanto a DVW afeta ambos os sexos e apresenta alteração quantitativa ou qualitativa do FVW. Por seu caráter genético, raramente apresenta a forma adquirida secundária às doenças malignas, como as mieloproliferativas, doenças autoimunes, entre outras. (BRASIL, 2012; SALMOIRAGHI, 2018).

O FVW está presente na cascata de coagulação e tem função de ponte entre o colágeno do subendotélio e as plaquetas para formação do tampão plaquetário no local da lesão, além de transportar e proteger o Fator VIII da degradação proteolítica no plasma. Sua concentração plasmática é influenciada por fatores genéticos e ambientais, sendo provável que tal combinação possa não somente determinar a presença da DVW e sua gravidade, mas também tornar o diagnóstico da doença mais difícil em algumas situações. Estudos citam que os níveis plasmáticos podem variar conforme o grupo sanguíneo ABO, em que indivíduos do grupo O apresentam valores inferiores em relação aos dos outros grupos, além da idade com níveis mais elevados em recém-nascidos, e punção venosa de sangue realizada sob condições de estresse e garroteamento prolongado (BRASIL, 2012; MATOS; MAGALHÃES, 2011).

Para o diagnóstico da doença, podem ser realizados exames auxiliares de Tempo

de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) e Tempo de Sangramento (TS). Esses exames podem apresentar resultados normais quando realizados isoladamente, sendo necessária a avaliação conjunta deles. O primeiro, de TTPA, reflete o nível do Fator VIII em condições basais normais, portanto, em paciente com DVW, ele está muito mais prolongado. Desse modo, o diagnóstico confirmado deve ser feito somente após a dosagem do Fator VIII, a quantificação do FVW e a pesquisa da atividade do cofator ristocetina que testará especificamente a função plaquetária (KESSLER, 2001; PETROVITCH; DRUMMOND, 2004).

O tratamento da doença tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente na DVW em casos de manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos, com o intuito de corrigir as duas anormalidades hemostáticas, de adesão e agregação plaquetária, que necessitam dos multímeros de peso molecular mais elevados, além dos baixos níveis do FVIII, que requerem o FVW como proteína transportadora. Frequentemente, o melhor preditor em caso de hemorragias relacionadas a procedimentos cirúrgicos e em tecidos moles está no nível do FVIII, enquanto a normalização do TS ocorre apenas como um indicador de tratamento adequado para os sangramentos mucosos (BRASIL, 2012).

Baseado na gravidade e subdiagnóstico da DVW, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente para descrever a doença e os exames laboratoriais, que podem ser realizados para diagnosticar as alterações ocasionadas na hemostasia, a fim de evidenciar a importância do conhecimento pelos profissionais da saúde e proporcionar melhor *acompanhamento dos pacientes*.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de revisão de literatura realizado com o uso das palavras-chaves, designadas a partir dos Descritores em Saúde (DECS): Fator de Von Willebrand, Doença de Von Willebrand e Diagnóstico Laboratorial. Os dados apresentados são provenientes de publicações nas bases de dados MEDLINE, SCIELO, LILACS, BIREME e BIBLIOTECA VIRTUAL DE SAÚDE. Foram revisados artigos científicos completos, capítulos de livros, dissertações e teses, nos idiomas português e inglês, no período correspondente entre 2000 e 2019. Como critérios de exclusão, não foram revisados artigos incompletos que continham apenas o resumo disponível para leitura.

RESULTADOS

O FATOR DE VON WILLEBRAND E A CASCATA DE COAGULAÇÃO

O FVW é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, proveniente de megacariócitos e células endoteliais (nos corpos de WeibelPalade) que secretam multímeros no plasma e que quando liberados são clivados através de uma protease plasmática conhecida como ADAMTS13 (*a disintegrin-like and metalloprotease with trombospondin type 1 motifs*). Com sítios de ligação ao colágeno, ao Fator VIII e a receptores plaquetários (GpIb e GpIIb-IIIa), o FVW atua na homeostasia primária e na formação do tampão plaquetário, realizando a conexão entre a plaqueta e o colágeno. Pode ser encontrado no plasma, na parede de vasos sanguíneos e nas plaquetas com meia vida de 20 horas (BRASIL, 2012; FLEURY, 2012).

Durante a hemostasia primária como processo inicial da coagulação desencadeada pela lesão vascular ou endotelial, as plaquetas são responsáveis pela formação do tampão plaquetário no local de lesão através da aderência inicial das fibrilas do colágeno do subendotélio do vaso lesado pelo complexo glicoproteico Ia/IIa, presente em receptores da superfície plaquetária. Neste momento, o FVW é direcionado para o subendotélio e estabiliza a aderência inicial das plaquetas com a ligação às glicoproteínas Ib/IX. Em seguida, ocorre a liberação dos grânulos plaquetários que ativam o ADP, modificando o complexo IIb/IIa, e resultam na ligação subsequente do FVW, do fibrinogênio e do complexo IIb/IIa para a agregação plaquetária (LORENZI, 2006).

No plasma, o FVW auxilia no processo de metástase do tumor promovendo a ligação desse às plaquetas, formando agregados celulares com mais capacidade de aderência endotelial quando comparado com outra célula neoplásica. Estudos *in vivo* demonstraram que anticorpos anti-FVW e anti-plaquetas, além da inibição dos complexos receptores na membrana das plaquetas, diminuem a ocorrência de metástases (ROHSIG Et al., 2001).

CLASSIFICAÇÃO DA DVW

O gene que codifica o FVW está localizado no braço curto do cromossomo XII, e suas funções são correlacionadas aos domínios, assim como os subtipos da classificação 2. Mutações no domínio A1 causam alteração de transporte dos multímeros na ligação com colágeno e com GpIb, enquanto no A2, essa resulta na degradação proteolítica do fator e, no domínio A3, promove uma ligação deficiente ao colágeno. Todos os domínios D1, D2, D' e D3 estão relacionados à multimerização no plasma do Fator de Von Willebrand (RIZZATI; FRANCO, 2001).

Se classifica em três tipos, sendo que o tipo 2 possui quatro subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). Como caracterização, os tipos 1 e 3 são decorrentes da diminuição da produção do FVW, podendo ser um defeito quantitativo leve ou moderado como no tipo 1, ou severo

como no tipo 3. No tipo 2 é resultante de um defeito qualitativo com síntese anormal do FVW (LORENZI,2006).

DVW Tipo 1

Considerado o tipo mais comum com a maioria dos portadores do distúrbio, ocorre devido a um defeito quantitativo do FVW:Ag (antígeno do FVW), que pode variar de forma leve à moderada e pode ser transmitido geneticamente de forma autossômica dominante com penetração incompleta e expressão variável (JOÃO, 2001).

Os indivíduos podem ser assintomáticos sem o conhecimento da doença até o momento de alguma necessidade cirúrgica com ocorrência de sérios sangramentos, embora alguns indivíduos podem apresentar sintomas leves como sangramento nasal, gengival e tempo de sangramento prolongado (CANADIAN HEMOPHILIA SOCIETY, 2018).

DVW Tipo 2

Possui caráter autossômico dominante ou recessivo, com subtipos (2A, 2B, 2M e 2N), de acordo com o local da mutação genética e resultando em defeitos qualitativos e funcionais.

O subtipo 2A detém a mutação relacionada ao domínio A2, reduzindo quantitativamente o antígeno do fator, porém, com funções/tamanhos alterados, impedindo uma boa agregação das plaquetas (DA SILVA FREITAS, 2017).

O subtipo 2B apresenta mutação no domínio A1, alterando o transporte dos multímeros no plasma devido a uma maior afinidade entre o FVW e o receptor GpIb das plaquetas, promovendo a ligação sem necessidade e removendo constantemente o fator e o receptor da circulação. Assim, em condições de lesão, as plaquetas deixam de estar disponíveis, levando à ocorrência de plaquetopenia e aumentando o risco hemorrágico (BARBOSA; CUNHA, 2007).

No subtipo 2M, ocorre a afinidade reduzida entre o FVW e GpIb, manifestando a mutação no domínio A1 e impedindo a formação de um trombo plaquetário eficiente (CANADIAN HEMOPHILIA SOCIETY, 2018).

Outras possíveis mutações podem ser relacionadas aos domínios D' e D3, também conhecidos como Tipo 2N (Normandia). Com caráter recessivo e definido pelo impedimento da ligação entre FVW e FVIII, o 2N promove dificuldades na formação do coágulo de fibrina, localizado na homeostasia secundária. Devido aos seus baixos níveis de FVIII sérico, esse subtipo da doença é comumente confundido com a Hemofilia A, porém, neste caso, o defeito é no FVW e não é relacionado diretamente ao fator VIII (DA SILVA FREITAS, 2017).

DVW Tipo 3

Com incidência de 1:1.000.000 de indivíduos, o tipo 3 corresponde à forma em que ocorre uma acentuada redução quantitativa do antígeno FVW, sendo considerado um defeito severo ou total, que resulta em problemas na formação do coágulo plaquetário e causa a hemorragia. Por apresentar transmissão de caráter autossômico recessivo, há indivíduos que desenvolvem aloanticorpos contra o FVW devido às inúmeras transfusões realizadas com o desenvolvimento de reações alérgicas ou anafiláticas, além da falta de resposta ao tratamento (BRASIL, 2012).

No Quadro 1, estão descritos resumidamente os tipos e suas principais características.

Quadro 1 - Classificação e características da Doença de Von Willebrand.

Classificação	Características
Tipo 1	Deficiência quantitativa (síntese diminuída do FVW).
Tipo 2 ^a	Deficiência qualitativa. Redução do FVW:Ag.
Tipo 2B	Deficiência qualitativa. Afinidade entre FVW e GpIb aumentada.
Tipo 2M	Deficiência qualitativa. Afinidade entre FVW e GpIb reduzidos.
Tipo 2N	Deficiência qualitativa na ligação entre FVW e FVIII.
Tipo 3	Deficiência quantitativa (severa ou ausência da síntese de FVW)

Fonte: Elaborado pela autora (2019).

EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

Dados do Ministério da Saúde de 2017 citam que do total de 22.932 pacientes portadores de coagulopatias hereditárias no Brasil, 7.220 (31,48%) eram portadores da DVW, com predomínio de pacientes do sexo feminino (65,91%) e 34,09% do sexo masculino. Quanto à incidência dos tipos e subtipos, foram constatados: Tipo 1 (71,42%), Subtipo 2A (9,25%), Subtipo 2B (4,31%), Subtipo 2N (2,09%), Subtipo 2M (0,42%) e Tipo 3 (7,92%), sendo a região Sudeste a mais frequente (49,14%) quanto aos números totais.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No diagnóstico laboratorial da DVW, a avaliação quantitativa e funcional do FVW e do Fator VIII são essenciais, pois, dependendo do nível de alteração, alguns exames podem estar dentro da normalidade. Deste modo, é de extrema importância a análise laboratorial completa e anamnese detalhada do paciente. Como observado no Quadro 2, os exames podem ser divididos em três grupos: testes para avaliação inicial de coagulopatias ou de triagem, testes específicos confirmatórios e testes especiais que possibilitam a classificação da doença (BRASIL, 2012).

Quadro 2 – Análise laboratorial completa utilizada no diagnóstico da DVW.

Testes de Triagem	<ul style="list-style-type: none">• Tempo de sangramento (TS)• Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)• Contagem plaquetária
Testes Confirmatórios	<ul style="list-style-type: none">• Atividade do fator VIII (FVIII:C)• Antígeno do fator von Willebrand (FVW:Ag)• Atividade de cofator de ristocetina (FVW:RCo)• Capacidade de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB)
Testes Especiais ou Classificatórios	<ul style="list-style-type: none">• Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA)• Padrão multimérico do FVW• Aglutinação plaquetária induzida pela botrocetina• FVW intraplaquetário• Propeptídeo do FVW (FVW:AgII)• Subunidades do FVW

Fonte: Elaborado pela autora em adaptação de (BRASIL, 2015).

TESTES DE TRIAGEM

TEMPO DE SANGRAMENTO (TS), segundo Duke - exame pouco sensível e específico que pode apresentar resultado normal ou prolongado em alguns subtipos da doença, assim como também pode estar prolongado em outras patologias que envolvem a hemostasia primária, salientando a necessidade de exclusão de alguns tipos de fármacos que alteram o tempo de sangramento como o ácido acetilsalicílico (AAS). Tempo normal: até 3 minutos (TAVARES; SILVA, 2017).

TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPA) - avalia a integridade da via intrínseca, com o Fator VIII podendo estar normal em indivíduos portadores do distúrbio com níveis plasmáticos suficientes. Tempo normal: de 25 a 39 segundos (TAVARES; SILVA, 2017).

TEMPO DE PROTROMBINA (TP) - avalia a integridade dos fatores da via extrínseca e comum final. Anormalidades nos fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio, podem prolongar o tempo do teste. Tempo normal: entre 10 e 14 segundos (TAVARES; SILVA, 2017).

CONTAGEM DE PLAQUETAS: utilizada para verificação de plaquetopenia e observada em pacientes portadores do subtipo 2B. Valor normal: entre 150 e 450.000 (TAVARES; SILVA, 2017).

Caso os testes de triagem apresentem resultados dentro da normalidade, deve-se dar continuidade para um diagnóstico definitivo através dos testes confirmatórios e especiais descritos a seguir.

TESTES CONFIRMATÓRIOS

DETERMINAÇÃO DO COFATOR RISTOCETINA (FVW:RCo) - mede a capacidade de agregação plaquetária através do FVW plasmático na presença da ristocetina (BRASIL, 2015).

ANTÍGENO DO FVW (FVW:Ag) - corresponde à determinação quantitativa do fator plasmático através de imunoenensaio como ELISA, devendo se levar em consideração a correlação entre o grupo sanguíneo ABO e os níveis plasmáticos do fator (BRASIL, 2015).

CAPACIDADE DE LIGAÇÃO DO FVW AO COLÁGENO FVW:CB - através de ensaios de ligação, pode ser observada a capacidade do FVW de se ligar ao colágeno, quando exposto em lesões, promovendo o início da hemostasia primária (BRASIL, 2015).

ATIVIDADE DO FATOR VIII (FVIII:C) - realizada inicialmente na avaliação, levando em consideração a função carreadora do Fator de Von Willebrand sobre o Fator VIII (BRASIL, 2015).

TESTES ESPECIAIS

AGLUTINAÇÃO PLAQUETÁRIA INDUZIDA PELA RISTOCETINA (RIPA) - pode ser realizada de duas formas: na primeira, adicionam-se concentrações progressivamente maiores de ristocetina ao plasma rico em plaquetas do paciente para visualização e determinação da menor concentração em que ocorre agregação plaquetária; na segunda, a ristocetina é inserida em concentrações de 1,2 e 0,6mg/dl, para observação da tendência da resposta agregante exagerada, como ocorre no subtipo 2B (BRASIL, 2015; ROBERTS, FLOOD, 2015).

PADRÃO MULTIMÉRICO DO FVW - consiste na migração dos diferentes multímeros do fator através da eletroforese em gel, auxiliando na diferenciação dos subtipos da doença (BRASIL, 2015; ROBERTS, FLOOD, 2015).

AGLUTINAÇÃO PLAQUETÁRIA INDUZIDA PELA BOTROCETINA - realizada através da utilização da coaglutinina Botrocetina e obtida por meio do veneno da cobra *Bothrops* (jararaca), com a finalidade de promover aglutinação plaquetária (BRASIL, 2015; ROBERTS, FLOOD, 2015).

DOSAGEM DO FVW INTRAPLAQUETÁRIO – O propeptídeo do FVW (FVW:AgII) é quantificado em decorrência da síntese de propeptídeo ter a proporção 1:1 em relação a síntese de monômeros do FVW (BRASIL, 2015; ROBERTS, FLOOD, 2015).

TRATAMENTO

Deve ser realizado pela correção do FVW, através da ativação do aumento da concentração e da atividade plasmática com aumento consequente da atividade do FVIII, a qual é obtida com o uso do medicamento Desmopressina ou pela infusão de concentrados de FVIII que contém FVW. Enquanto para o tratamento antifibrinolítico, que pode ser utilizado em situações e tratamentos cirúrgicos, faz-se uso do selante de fibrina, que inibe a ação fibrinolítica das enzimas salivares (BARBOSA et al., 2007; REZENDE, 2010).

O medicamento sintético utilizado, desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina ou DDAVP), é análogo à Vasopressina com aplicação subcutânea, intravenosa ou intranasal. Sua função é a de elevar temporariamente os níveis plasmáticos de FVW por meio da indução da secreção desses pelos corpos de Weibel-Palade presentes nas células endoteliais. Após o período de 30 a 60 minutos da administração do fármaco, a atividade do FVW e do FVIII aumentam significativamente (de três a cinco vezes) com duração de oito a dez horas. No entanto, seu uso é recomendado somente aos pacientes portadores do Tipo 1 da doença e não é aconselhado aos do Subtipo 2B, devido ao seu alto risco de potenciação de trombocitopenia. Assim, para os pacientes não responsivos, indica-se o tratamento com DDAVP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O FVW é essencial durante a coagulação sanguínea por ser responsável pela ativação plaquetária, induzindo a formação do tampão plaquetário e a manutenção de níveis plasmáticos adequados do Fator VIII. Desse modo, um diagnóstico minucioso da DVW é de extrema importância e, quando realizado de maneira deficiente, pode oferecer graves riscos ao paciente. Para tal, faz-se necessário maior conhecimento técnico pelos profissionais de saúde para que a análise seja específica e possibilite um tratamento eficaz, visto que a variedade de tipos e subtipos apresentados pela doença pode levar a falhas no resultado. Sugere-se a educação permanente sobre o assunto para esses profissionais por médicos hematologistas, para assim evitar o subdiagnóstico e proporcionar maior precisão no cuidado com o paciente.

REFERÊNCIAS

BARBOSA F, CUNHA R, BARBOSA L. Doença de Von Willebrand e anestesia. *Revista Brasileira Anestesiologia*. Campinas, v. 57 (3): p.325-323, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Manual de Diagnóstico e Tratamento da Doença de Von Willebrand. Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil. Brasília, DF, 2015.

CANADIAN HEMOPHILIA SOCIETY. Von Willebrand disease. Disponível em: <https://www.hemophilia.ca/von-willebrand-disease>. Acesso em: 5 ago 2019

CAVALCANTI J, et. al. Aspectos fisiopatológicos da Doença de Von Willebrand, 2018.

DA SILVA FREITAS S. Caracterização molecular da doença de Von Willebrand tipo 2. 2017.

JOÃO C. Doença de Von Willebrand. *Revista Medicina Interna*. Lisboa, v. 8 (1): p. 28-36, 2001.

KESSLER CM. Deficiência dos Fatores da Coagulação. In: Goldman L, Bennett JC. *Cecil Tratado de Medicina Interna*, 21ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001;1116-125.

LORENZI, TF. Manual de Hematologia propedêutica e clínica. 4. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2006.

MATOS R, MAGALHÃES S. Doença de Von Willebrand. *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 1 (2): p.17-20, 2011.

MORROW DA, CANNON CP, JESSE RL, NEWBY LK, RAVKILDE J, STORROW AB. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem*, v.5 3(4): p.552-74, 2007.

MOTTO D, PAOLA J, NG C. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. Washington, DC, v. 125 (13): p. 2029-2037, 2015.

NOVELLO J. Purificação e caracterização de uma proteína (SIII-2rp) do veneno de *Bothrops alternatus* que se liga ao fator de von Willebrand (vWF). P. 58. (Tese Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1995.

PETROVITCH CT, DRUMMOND JC - Hemoterapia e Hemostasia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK — *Anestesia Clínica*, 4ª Ed, São Paulo, Manole, p. 201-238, 2004.

RAPAPORT S. Hematologia introdução. 2. Ed. São Paulo: Roca, 1990.

REZENDE S. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 20 (4): p. 534-553, 2010.

RIZZATI EG, FRANCO RF. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. *J APCD*. Disponível em <http://www.apcd.org.br/>. Acesso em 10/12/2020.

ROBERTS JC, FLOOD VH. Laboratory diagnosis of von Willebrand. *International journal of laboratory hematology*. Milwaukee, USA, v. 37 (1): p. 11-17, 2015.

ROHSIGLM, et. al. Von Willebrand factor antigen levels in plasma of patients with malignant breast disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Ribeirão Preto, v. 34 (9): p. 1125-1129, 2001.

SALMOIRAGHI C. Doenças hemorrágicas. Disponível em <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/doencas-hemorragicas>. Acesso em: 28 ago 2019.

TAVARES Y, SILVA DA. Hemofilias e doença de Von Willebrand: uma revisão de literatura. *Arch Health Invest*, v. 6 (5); p. 218 – 221, 2017.

VON WILLEBRAND. In: *Medlibes: Online Medical Library*, 2010. Disponível em: <http://medlibes.com/entry/von-willebrands-disease>. Acesso em: 12 set. 2019.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Annual Global Survey. All Bleeding Disorders in 2017. Montreal, Québec, 2017.