

IMPLICAÇÕES DOS SANGRAMENTOS RECORRENTES DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Dara Rayanne da Silva Guedes¹
Thamara Rodrigues de Melo²

RESUMO

A Doença de Von Willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do Fator Von Willebrand (FVW). O diagnóstico da DVW inclui o uso de ferramentas como os ensaios laboratoriais, os testes genéticos e limiares de diagnóstico para a avaliação de sangramento. O objetivo deste estudo é discutir as principais complicações e tratamentos dos sangramentos dessa plaquetopatia, e os fatores de risco associados às comorbidades encontrados na literatura. O presente estudo trata-se de revisão bibliográfica, no qual foram pesquisados artigos indexados nas bases e bancos de dados SciElo, LILACS, PubMed e BVS durante os meses de novembro de 2018 a junho de 2019. O período de seleção dos artigos foi de 2016-2019, sendo no total de 42 artigos selecionados. As evidências mostram que há necessidade do paciente com a DVW ter um acompanhamento dos níveis séricos dos fatores de coagulação além dos fatores do sistema fibrinolítico durante a vida, no pré-operatório e após suplementação devido à deficiência e ao funcionamento inadequado destes fatores associados à comorbidades. As principais implicações dos sangramentos estão relacionadas ao sistema cardiovascular; a incidência de anemia ferropriva; menorragia intensa, gravidez e pós-parto em mulheres; aparelhos locomotor e gastrointestinal; e os fatores de risco relacionados à comorbidades como comprometimento de vários sistemas interligados as DCNT, malignidade e mediadores angiogênicos. Os hematologistas com participação da equipe multidisciplinar não devem excluir essas limitações decorrentes dos sangramentos para escolher o melhor tratamento particularizado no monitoramento da DVW sem deixar de lado os exames laboratoriais de base.

Palavras-chave: Fator de Von Willebrand, Coagulopatias, Curso Clínico, Hemorragias, Hemoterapia.

INTRODUÇÃO

A Doença de Von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, porém é subdiagnosticada pela complexidade da própria doença (BARBOSA; CUNHA; BARBOSA, 2007). Em 2014, havia 6.544 pacientes com diagnóstico de DVW cadastrados no sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC) (BRASIL, 2015). Esta coagulopatia é principalmente responsável por sintomas como sangramento mucocutâneo e sangramento excessivo após trauma ou procedimentos invasivos, mas também pode causar sangramento gastrointestinal ou hemartrose nas formas mais graves da doença (CALMETTE; CLAUSER, 2018).

¹ Graduanda do Curso de biomedicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB-UNIFACISA, dararaymedicina@gmail.com;

² Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, th.rmelo@outlook.com;

Existe uma necessidade de melhorar o manejo de apresentação de hemorragias para reduzir o tempo para o diagnóstico de DVW e para resultar em bons resultados dos pacientes (SIDONIO; HALEY; FALLAIZE, 2017). Uma Ferramenta de Triagem simples, foi modificada pelos autores Faiz et al., (2017) com a categoria para a história familiar de diagnóstico de distúrbio hemorrágico excluído, além de incluir as categorias para descrever a distribuição dos sintomas de sangramento, fácil de administrar, em conjunto com a ferritina, poderia ser usada em um ambiente de cuidados primários para estratificar mulheres em idade reprodutiva com uma história familiar de DVW para avaliação hemostática. Vários hemoderivados de Fator Von Willebrand (FVW), derivados de plasma, estão disponíveis para tratamento e recentemente um concentrado de FVW recombinante foi aprovado para uso em DVW para adultos nos Estados Unidos (RAJPURKAR et al., 2019).

Os custos para o diagnóstico dessa coagulopatia foram consistentemente reconhecidos como um obstáculo para os especialistas hematologistas, especialmente no que diz respeito à possibilidade de tornar os testes de diagnóstico da DVW acessíveis a praticamente todos os laboratórios, particularmente nos países em desenvolvimento (SCHINCO et al., 2018). Porém identificar os tipos usando apenas testes de rotina pode ser difícil de revelar um defeito, a exemplo no tipo 2N, sobretudo quando combinado com uma mutação quantitativa do FVW (CASONATO et al., 2018). Portanto recomendam sempre que possível o ensaio do FVW e Fator VIII (FVIII) no diagnóstico da DVW.

A fim de proporcionar maior benefício aos pacientes, a profilaxia precisa ser implementada na rotina clínica, com base em dados de estudos clínicos e registros (FEDERICI; KÖNIGS; JAMES, 2016). Perante o exposto, o principal objetivo deste estudo é discutir as principais complicações e tratamentos dos sangramentos da Doença de Von Wellibrand; e os fatores de risco associados às comorbidades relatados na literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, no qual foram pesquisados artigos indexados nas bases e bancos de dados SciELO, LILACS, PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e foi realizado a pesquisa durante os meses de novembro de 2018 a junho de 2019. Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a pesquisa foram: “Von Willebrand disease” (Doença de Von willebrand), “Hemorrhage” (Hemorragia) e “epidemiology” (Epidemiologia). Os critérios de inclusão foram artigos relacionados à DVW e suas

complicações no período de seleção de 2016-2019, sendo no total de 42 artigos selecionados. Os critérios de exclusão são aqueles artigos não correspondentes com a temática proposta, resumos não disponíveis e os que não se encontram dentro do período estabelecido.

DESENVOLVIMENTO

A definição da DVW, Brasil (2008), é um distúrbio hemorrágico resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW, pode ser adquirida, sendo esta forma rara, secundária a doenças malignas e doenças auto-imunes, ou congênita que é mais comum. As funções do FVW incluem (1) ligação a colágenos subendoteliais expostos, (2) desvendamento conformacional em resposta ao cisalhamento, (3) ligação à glicoproteína Ib plaquetária (GPIb) para efeito de adesão plaquetária, (4) ligação ao complexo GPIIb-IIIa plaquetário e (5) ligação ao fator VIII circulante (MONTGOMERY; FLOOD, 2016).

Há vários avanços no diagnóstico da DVW, incluindo o uso de ferramentas de avaliação de sangramento, mudanças nos ensaios laboratoriais, testes genéticos para identificação de subtipos e limiares de diagnóstico nos últimos 10 a 15 anos, e os três principais testes de triagem usados incluem o antígeno do FVW, a atividade do FVW dependente de plaquetas e atividade do fator VIII (RAO; NG, 2018). Ensaio do Cofactor de Ristocetina (RCo) (FVW:RCo) é bastante usado para diagnosticar a DVW, que utiliza o antibiótico ristocetina para ativar o FVW e aglutinar espontaneamente as plaquetas como uma medida da função do FVW, mesmo apresentando algumas de suas limitações (NG; PAOLA, 2018).

Os estudos de mapeamento de traços forneceram, até agora, uma compreensão sem precedentes do material genético que regula os níveis de FVW no plasma (SWYSTUN; LILLICRAP, 2018). Análises estruturais e estudos *in vitro* de mutações missense implicam processos comprometidos associados à secreção de FVW da DVW tipo 3 (ELAYAPERUMAL et al., 2018). Neste estudo recente, BORRÀS et al. (2017) foram identificadas ao longo do FVW um total de 704 variantes (237 diferentes), e 155 não foram previamente registradas no banco de dados internacional de mutações e o potencial efeito patogênico dessas variantes na DVW pode ser avaliado por análise *in silico*.

A quantificação de multímeros FVW pode ter utilidade clínica na gravidade da lesão cardíaca e a presença de multímeros anormais do FVW está associada a sangramento (AUSTIN et al., 2017). Os avanços nas técnicas de imagem celular, através do registro da

captação do armazenamento prejudicado do FVW, liberação do FVW e formação de *string* em periferia das células, em combinação do uso recorrente de dados laboratoriais que pode resultar de uma síntese de FVW reduzida, proteólise anormal ou uma depuração acelerada do FVW, isolada ou em combinação, parecem ser potenciais tanto a visão nanoscópica e os dados laboratoriais no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos na forma mais comum até a mais elusiva da DVW (BERNTORP et al., 2018; FERRARI et al., 2018).

Apesar dos achados de defeitos genéticos no gene do FVW são mais comuns quando os níveis de FVW <30 UI / dL, porém independente da herança genética do paciente com níveis de FVW <10 UI / dL provavelmente necessitarão de tratamento com concentrado de FVW, e o FVIII é esperado baixo na DVW (FLOOD et al., 2018a; KEESLER, FLOOD, 2017; FAVALORO, MOHAMMED, LIPPI, 2018). Enquanto as variantes de sequência específica no FVW estão associadas a níveis mais altos de FVW e FVIII, podem proteger contra a diminuição nos níveis de FVW e um diagnóstico de tipo 1 da DVW (FLOOD et al., 2018b).

Em casos de suspeita de DVW os pacientes apresentam sintomas de sangramentos recorrentes e são as principais queixas nos locais de atendimento hospitalar. Favaloro, Mohammed, Lippi (2018), discutem que a resposta laboratorial é inerentemente influenciada por informações médicas inicialmente fornecidas por clínicos, uma escassez de informações, exclusão de informações-chave, pode pôr em risco o surgimento do raciocínio para o diagnóstico preciso de coagulopatias. Kaneko (2018) confirma afirmando que uma abordagem de diagnóstico abrangente, do histórico do paciente estruturada para diagnóstico laboratorial altamente especializado, é garantida para estabelecer o diagnóstico de distúrbios hemorrágicos hereditários.

A história familiar de casos de distúrbios hemorrágicos predispõe maior probabilidade de surgimento da DVW, em raras ocasiões em que o paciente nasce com defeito do FVW sem o histórico familiar para coagulopatia. Portanto é necessário rastrear outros membros da família se a DVW for diagnosticada em uma pessoa e a análise genética deve ser realizada nestes casos para todos os membros da família (GHOSH et al., 2018).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Complicações dos sangramentos da DVW

As causas mais comuns de hospitalização na DVW incluem o sangramento gastrointestinal (GI), menorragia e epistaxe (HOLM et al., 2018). Os pacientes com DVW têm uma taxa de hospitalização também mais alta devido aos eventos cardiovasculares e existe predominância da população feminina afetada pelas Síndromes Coronarianas Agudas (HOLM et al., 2019; FOGARTY et al., 2017). A epistaxe é um dos motivos para as admissões do paciente ao hospital, uma das implicações da DVW, entretanto as internações por epistaxe pediátrica, geralmente não exigem longas internações hospitalares ou controle do sangramento durante o procedimento (FLOOD et al., 2018; NI, KOHN, LEVI, 2018).

Há um aumento do risco de sangramento pós-operatório, com cirurgia não cardíaca, sem uma correspondente redução na trombose perioperatória em comparação com pacientes sem essa coagulopatia (SMILOWITZ et al., 2017). A Tromboelastometria Rotacional e perfis de coagulação sanguínea total do Tromboelastografia (TEG) são utilizados na avaliação perioperatória das tendências ao sangramento e discriminaram com precisão pacientes com DVW de controles saudáveis, parcialmente através da detecção de baixos níveis de FVIII (SCHMIDT et al., 2017).

Holm et al., (2018) neste estudo indica que os indivíduos com DVW têm um número consideravelmente maior de consumo de recursos de saúde em comparação com os controles e que o início a profilaxia pode reduzir o número de hospitalizações por sangramento. Hall et al., (2018) acreditam que o distúrbio de hiper mobilidade coexistente com a DVW afeta a gravidade do sangramento e efatiza a conscientização dos hematologistas a frente desta relação. Pacientes com DVW tipo 3, história de sangramento articular e fenótipo de sangramento mais grave frequentemente experimentaram limitações na participação esportiva e atividades físicas durante a vida diária (ATIQ et al., 2019).

Os hemogramas são os exames mais solicitados e realizados durante as internações, neste contexto pouco se fala da importância das alterações e realização dos exames laboratoriais mais simples, a exemplo do hemograma na literatura para os pacientes com a DVW. Assim, os pacientes submetidos a testes anemia ferropriva, independentemente de ter diagnóstico subsequente de anemia por deficiência de ferro, há uma probabilidade significativamente maior de ter rastreamento da DVW (JACOBSON et al., 2018).

Marshall et al. (2018), relatam que a DVW é uma condição de sangramento comum que pode interferir na saúde reprodutiva das mulheres após fazer um estudo qualitativo, através de entrevista, as mulheres frequentemente usaram adjetivos negativos ao responder as perguntas sobre as experiências reprodutivas relacionadas à DVW, incluindo sangramentos

menstruais intensos afetando a vida cotidiana. Lavin et al. (2018), analisaram escores de 120 mulheres inscritas no estudo *Low von Willebrand in Ireland Cohort* foi relatada em 89% dos participantes do sexo feminino com hemorragia menstrual intensa (HMB); 45,8% desenvolveram deficiência de ferro. Em mulheres jovens os baixos níveis de Inibidor do Ativador de Plasminogênio-1 (PAI-1) estavam associados a um maior escore de sangramento, indicando que os parâmetros fibrinolíticos podem explicar em parte a variação no fenótipo de sangramento nesses pacientes (ABDUL et al., 2017).

As mulheres estão em maior risco de complicações hemorrágicas associadas com gravidez e parto, inclusive a Hemorragia Pós-Parto que especialmente atingem mais aquelas com DVW tipo 3 ou quando o diagnóstico é desconhecido antes do parto, entretanto, não há diferença significativa na perda de gravidez entre mulheres com e sem DVW (BERNTORP et al., 2018; GOVOROV et al., 2016; SKEITH et al., 2017). Eising et al. (2018), fazem estudo focal relatando a experiência de mulheres com DVW moderada ou grave entrevistadas, submetidas à cirurgia por causa da hemorragia menstrual descreve sobre a falta de consciência de um distúrbio de sangramento e informações sobre o tipo de cirurgia no parto, abrindo portas para cuidados personalizadas neste grupo específico.

Por consequência, as pessoas que têm a DVW apresentam complicações cardiovasculares associados aos sangramentos, especialmente os que vão realizar cirurgias, além daqueles com implicação de nível de sistema articular apresentando dificuldade de realizar as atividades cotidianas e as mulheres por apresentar o risco de sangramento intenso podendo acarretar no surgimento de anemia ferropriva no ciclo menstrual e pós-parto, perfazendo o acompanhamento destes diante dos níveis séricos dos fatores que estão envolvidos na coagulação além dos fatores do sistema fibrinolítico. Apesar das hospitalizações e o consumo de recursos públicos de saúde decorrentes destas implicações, pode ser avaliado estes impasses devido à importância no contexto da saúde pública no Brasil.

Fatores de Risco Associados às Comorbidades e Tratamento

Os pacientes com DVW sem distúrbios hemorrágicos, na maioria das vezes, acumulam fatores de risco em vários sistemas (doenças cardiovasculares, osteoporose, hipotireoidismo), células moleculares sinalização e populações clonais de células estaminais (malignidades), e funções motoras (risco de queda, tremores) à medida que envelhecem (CHAPIN, 2018). Os pacientes com DVW apresentam várias anormalidades, diminuição ou

aumento, nos níveis plasmáticos de mediadores angiogênicos, devido à formação prejudicada ou aumento da depuração do FVW (GROENEVELD et al., 2018).

A associação entre comorbidades e os níveis de FVW e FVIII em pacientes com o DVW foi demonstrado, mas a prevalência e o risco de hipertensão em pacientes com DVW não foram diferentes daqueles sem a doença após ajustes para dados demográficos (idade, raça, sexo) (ATIQ et al., 2018; APOSTOLOVA et al., 2018). Os pacientes com DVW tipo 1 com hipertensão, Diabetes Mellitus, câncer e disfunção tireoidiana tiveram maior níveis de FVW e / ou FVIII que os pacientes com DVW sem estes distúrbios, o aumento destes níveis nas comorbidades se explica com o avanço da idade, porém mesmo com níveis altos foram observados nestes pacientes mais episódios de sangramento, especialmente durante cirurgias (ATIQ et al., 2018).

Estudo recente, Pelland-Marcotte et al. (2018) correlacionam que o estreitamento dos vasos pulmonares na hipertensão arterial pulmonar idiopática pode induzir anormalidades dos analitos laboratoriais, como a diminuição de atividade do FVW e trombocitopenia, características da Síndrome de Von Willebrand Adquirida (SVWA) em crianças sem história familiar de sangramentos. Mass et al. (2018) relataram um caso raro de linfoma das células manto na qual causou a SVWA, a confirmação se deu após a quimioterapia, pois a mesma corrigiu a coagulopatia adquirida. A possibilidade do surgimento da DVW após o nascimento muitas vezes está associada doenças primárias, portanto, neste caso ao tratar a causa inicial cessará os sintomas da SVWA e pode normalizar os exames laboratoriais.

A extração de dente torna seguro e eficaz em pacientes com DVW sem a suplementação do fator de coagulação usando curativos apropriados que previnem sangramentos secundários após extração (LEWANDOWSKI et al., 2018). As terapias adjuvantes como antifibrinolíticos ou terapia hormonal para sangramento menstrual intenso pode ser eficaz na DVW, se estes e uso de anticoncepcionais não forem eficazes em menorragia intratável o fator recombinante VIIa na dose de 90mg / kg (2 h separados seis vezes) pode ser uma alternativa neste caso específico (KEESLER, FLOOD, 2017; GOKCEBAY et al., 2018).

O paciente com a DVW decorre de complicações durante as cirurgias, assim como os que adquirem após o nascimento, a SVWA, que apresentam alto risco de hemorragia durante o período perioperatório, o início do tratamento adequado, como a suplementação de concentrados de FVIII/FVW, pode permitir cirurgia curativa e a colaboração com o departamento de hematologia é fundamental (SASAKI et al., 2018). Entretanto, o cuidado da

suplementação elevada nestes pacientes antes da cirurgia deve ter a minuciosa supervisão dos níveis séricos do FVIII/FVW, observar se os pacientes vão responder bem ao tratamento sem envolver outras estruturas e funções orgânicas. Afinal, Gavriatopoulou et al. (2019) afirmam que níveis elevados do FVW sérico indica lesão e disfunção endotelial em Macroglobulinemia de Waldenstrom.

A pontuação de sangramento reflete a gravidade do sangramento entre os pacientes com DVW, embora sendo anormal esse parâmetro, não se correlacionou significativamente como o substituto para os parâmetros laboratoriais (PATHARE et al., 2018). Portanto reforça mais uma vez que o séquito dos níveis séricos dos fatores da coagulação realizando exames laboratoriais frequentes durante a vida tem importância clínica no surgimento das doenças cardiovasculares e sangramentos graves durante e após cirurgias.

Neste estudo, as evidências mostram que há necessidade de ter um acompanhamento dos níveis séricos dos fatores de coagulação em especial o FVW e FVIII no pré-operatório e após suplementação devido às deficiências e suas complicações, apesar de pequenas cirurgias como extração de dentes pode ser amenizada com curativos específicos sem a necessidade de uma suplementação destes fatores na DVW.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com DVW sem hemorragias predispõem de fatores de risco em vários sistemas, e aqueles com níveis alterados de fatores da coagulação (FVW e FVIII) estão associados com comorbidades e aumento da frequência de sangramentos, entretanto se sabe que os níveis destes fatores se elevam com o envelhecimento. As complicações na DVW como a hiper mobilidade em crianças com epistaxe pode agravar o sangramento e mulheres têm um risco maior de desenvolver episódios de sangramentos por causa de questões hormonais e ciclo menstrual em seu período reprodutivo. Vale salientar que os hematologistas com participação da equipe multidisciplinar não devem excluir essas limitações durante o acompanhamento destes pacientes para escolher o melhor tratamento particularizado sem deixar de lado a importância dos exames laboratoriais de base como o hemograma. Sugerem-se estudos aprofundados no envolvimento na DVW e distúrbios associados devido às contradições, diante a influência da idade dos pacientes, dos níveis séricos existentes na participação dos fatores da coagulação e fibrinólise das implicações dos sangramentos.

REFERÊNCIAS

- ABDUL, S. et al. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and bleeding phenotype in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. V. 23, n. 3, p. 437-443. 2017.
- APOSTOLOVA, M. H. et al. Prevalence and Risk Factors Associated With Hypertension in von Willebrand Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. V. 24, n. 1, p. 93-99. 2018.
- ATIQ, F. et al. WiN study group. Comorbidities associated with higher von Willebrand factor (VWF) levels may explain the age-related increase of VWF in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. V. 182, n. 1, p. 93-105, Julho 2018.
- ATIQ, F. et al. Sports participation and physical activity in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. V. 25, n. 1, p. 101-108. 2019.
- AUSTIN, C. O. et al. Von Willebrand factor multimer quantitation for assessment of cardiac lesion severity and bleeding risk. *Res Pract Thromb Haemost*. V. 2, n.1, p.155-161, 21 dezembro 2017.
- BARBOSA, F. T.; CUNHA, R. M.; BARBOSA, L. T. Doença de von Willebrand e anestesia. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Campinas, v. 57, n. 3, p. 315-323, June 2007.
- BERNTORP, E. et al. Fifth Åland Island conference on von Willebrand disease. *Haemophilia*. V.24, n. 4, p. 5-19. Maio 2018.
- BORRÀS, N. et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica*. V. 102, n. 12, p. 2005-2014. 2017.
- BRASIL. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil : 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 62 p.
- CALMETTE, L; CLAUSER, S. Von Willebrand disease. *Rev Med Interne*. V 39, n. 12, p. 918-924. 2018.
- CASONATO, A. et al. Type 2N von Willebrand disease: Characterization and diagnostic difficulties. *Haemophilia*. V. 24, n. 1, p.134-140. 2018.
- CHAPIN, J. Von Willebrand disease in the elderly: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. V. 13, p. 1531-1541. 31 de agosto 2018.

EISING, H. P. et al. Women prefer proactive support from providers for treatment of heavy menstrual bleeding: A qualitative study in adult women with moderate or severe Von Willebrand disease. *Haemophilia*. v. 24, n. 6, p. 950-956. 10 jul 2018.

ELAYAPERUMAL, S. et al. Type-3 von Willebrand disease in India-Clinical spectrum and molecular profile. *Haemophilia*. V. 24, n. 6, p. 930-940. 2018.

FAIZ, A. S. et al. Screening of female family members of von Willebrand disease patients: utility of a modified screening tool in a high-risk population. *Haemophilia*, v. 23, n. 5, p. 736-742. 2017.

FAVALORO, E. J.; MOHAMMED, S.; LIPPI, G. Postanalytical considerations that may improve the diagnosis or exclusion of haemophilia and von Willebrand disease. *Haemophilia*. V. 24, n. 6, p. 849-861. 19 julho 2018.

FEDERICI, A.; KÖNIGS, C.; JAMES, A. Contemporary issues in the management of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 116 Suppl 1:S18-25. 2016.

FERRARI, M. et al. A Mechanistic Model to Quantify von Willebrand Factor Release, Survival and Proteolysis in Patients with von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* V. 118, n. 2, p. 309-319. 2018.

FLOOD, V. H. et al. Zimmerman Program Investigators. Von Willebrand disease in the United States: perspective from the Zimmerman program. *Ann Blood*. v. 3. n. 7, p. 1-7. Janeiro 2018a.

FLOOD, V. H. et al. Common VWF sequence variants associated with higher VWF and FVIII are less frequent in subjects diagnosed with type 1 VWD. *Res Pract Thromb Haemost.* v. 2, n.2, p. 390-398, 23 janeiro 2018b.

FOGARTY et al. Interventional therapies and in-hospital outcomes in acute coronary syndromes complicated by von Willebrand disease. *Haemophilia*. V. 23, n. 3, p. 400-407. 2017.

GAVRIATOPOULOU, M. et al. Elevated vWF Antigen Serum Levels Are Associated With Poor Prognosis, and Decreased Circulating ADAMTS-13 Antigen Levels Are Associated With Increased IgM Levels and Features of WM but not Increased vWF Levels in Patients With Symptomatic WM. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* V. 19, n. 1, p. 23-28. 2019.

GHOSH, S. et al. Type 2M Von Willebrand Disease: A Case Report. *Cureus*. V. 10, n. 8, p. 1-4, 6 agosto 2018.

GOKCEBAY, D. G. et al. Successful treatment of severe menorrhagia at menarche with recombinant factor VIIa in an adolescent girl with type III von Willebrand's disease. *Blood Coag Fibrinolysis*. V.29, n. 5, p. 469-471, Julho 2018.

GOVOROV, I. et al. Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease – A Retrospective Observational Study. *PLoS One*. 11(10): e0164683. 2016.

GROENEVELD, D. J. Circulating Angiogenic Mediators in Patients with Moderate and Severe von Willebrand Disease: A Multicentre Cross-Sectional Study. *Thromb Haemost*. V. 118, n. 1, p. 152-160. 2018.

HALL, S. A. et al. Clinical features of children, adolescents, and adults with coexisting hypermobility syndromes and von Willebrand disease. *Pediatr Blood Cancer*. V. 65, n.12, p. 1-5, 7 agosto de 2018.

HOLM, E. et al. Bleeding-related hospitalization in patients with von Willebrand disease and the impact of prophylaxis: Results from national registers in Sweden compared with normal controls and participants in the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Haemophilia*. V. 24, n.4, p.628-633. Julho 2018.

HOLM, E. et al. Cardiovascular disease-related hospitalization and mortality among persons with von Willebrand disease: A nationwide register study in Sweden. *Haemophilia*. V. 25, n. 1, p. 109-115. 2019.

JACOBSON, A. E. et al. Patterns of von Willebrand Disease Screening in Girls and Adolescents With Heavy Menstrual Bleeding. *Obstet Gynecol*. V. 131, n.6, p. 1121-1129. Junho 2018.

KANEKO, M. A diagnostic approach to relatively common mild bleeding symptoms: screening of congenital mild bleeding disorders. *Rinsho Ketsueki*. V. 59, n.10, p.2247-2254. 2018.

KEESLER, D. A.; FLOOD, V. H. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost*. V.2, n.1, p. 34-41, dezembro 2017.

LAVIN, M.; et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv*. V. 2, n.14, p.1784-1791, 28 julho 2018.

LEWANDOWSKI, B. et al. Dental extractions in patients with mild hemophilia A and hemophilia B and von Willebrand disease without clotting factor supplementation. *Pol Arch Intern Med*. v. 128, n.7-8, p.488-490, 31 agosto 2018.

MARSHALL, A. L. et al. Self-reported reproductive health experiences in women with von Willebrand disease: a qualitative interview-based study. *J Obstet Gynaecol*. V. 39, n. 2, p.288-290. 12 de setembro 2018.

MAAS, D. et al. Acquired von Willebrand Disease Associated with Mantle Cell Lymphoma. *Case Rep Hematol*. V. 2018, p. 1-3. 30 janeiro 2018.

MONTGOMERY, R. R.; FLOOD, V. H. What have we learned from large population studies of von Willebrand disease?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. V. 2016, n. 1, p. 670-677. 2016.

NG, C. J.; DI PAOLA, J. von Willebrand Disease: Diagnostic Strategies and Treatment Options. *Pediatr Clin North Am.* V. 65, n.3, p. 527-541, Junho 2018.

NI, J. S.; KOHN, J.; LEVI, J. R. Inpatient Pediatric Epistaxis: Management and Resource Utilization. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* V 127, n. 11, p. 829-835. 5 setembro 2018.

PATHARE, A. et al. Bleeding score in type 1 von Willebrand disease patients using the condensed MCMDM-1 vWD validated questionnaire. *Int J Lab Hematol.* V. 40, n. 5, p. 515-520. 13 maio 2018.

PELLAND-MARCOTTE, M. C. et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension - a unrecognized cause of high-shear high-flow haemostatic defects (otherwise referred to as acquired von Willebrand syndrome) in children. *Br J Haematol.* V. 183, n.2, p. 267-275, 23 Agosto 2018.

RAJPURKAR, M; FREY, M. J; SABO, C.; HOLLON, W.
Recombinant Von Willebrand factor concentrate in 2A Von Willebrand disease: comparison to plasma-derived Von Willebrand factor concentrate therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* V. 30, n. 4, p. 168-170. Junho 2019.

RAO, E.S.; NG, C.J. Current approaches to diagnostic testing in von Willebrand Disease. *Transfus Apher Sci.* v. 57, n. 4, p. 463-465, Agosto 2018.

SASAKI, R. et al. Administration of plasma-derived coagulation factor VIII during the perioperative period of mastectomy for breast cancer with acquired von Willebrand syndrome. *Surg Case Rep.* V. 4, n. 1, p. 118, 17 setembro 2018.

SCHINCO, P. et al. Current challenges in the diagnosis and management of patients with inherited von Willebrand's disease in Italy: an Expert Meeting Report on the diagnosis and surgical and secondary long-term prophylaxis. *Blood Transfus.* V. 16, n. 4, p. 371-381. 2018.

SIDONIO, R. F.; HALEY, K. M.; FALLAIZE, D. Impact of diagnosis of von Willebrand disease on patient outcomes: Analysis of medical insurance claims data. *Haemophilia.* v. 23, n. 5, p. 743-749. 2017.

SKEITH, L. et al. Pregnancy loss in women with von Willebrand disease: a single-center pilot study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* V. 28, n. 5, p.393-397. 2017.

SCHMIDT, D. E. A prospective diagnostic accuracy study evaluating rotational thromboelastometry and thromboelastography in 100 patients with von Willebrand disease. *Haemophilia.* V. 23, n. 2, p. 309-318. 2017.

SMILOWITZ, N. R. et al. Perioperative bleeding and thrombotic risks in patients with Von Willebrand disease. *J Thromb Thrombolysis.* V. 44, n. 1, p. 67-70. 2017.