

# ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Josenildo Alex da Silva Cavalcanti<sup>1</sup>

José Odinilson de Caldas Brandão<sup>2</sup>

Magaly do Bom Parto Lopes Vieira Lima<sup>3</sup>

**Biomedicina**

## RESUMO

A Doença de von Willebrand é considerada a coagulopatia hereditária mais comum no mundo, atingindo cerca de 1% da população mundial. Causada através de uma alteração no braço curto do cromossomo 12, esta doença provoca defeitos na produção do Fator de von Willebrand, cujo os defeitos podem ser quantitativos e qualitativos. Os sintomas mais comuns são de sangramentos em mucosas, podendo ser leve, moderado ou grave, a depender do tipo da doença. Didaticamente, a doença é dividida em 3 tipos e 4 subtipos, onde cada um tem sua particularidade na fisiopatologia e pode apresentar sintomas clínicos distintos. Desta forma, a Doença de von Willebrand exige um conhecimento específico do profissional da saúde, para um diagnóstico rápido e preciso, bem como o seu tratamento. No Brasil, a Doença de von Willebrand ainda é bastante sub-diagnosticada, devido a falta de um conhecimento mais aprofundado sobre o assunto. Sendo assim, o presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica, onde utilizou-se algumas das principais bases de dados online, bem como a biblioteca da Faculdade Integrada de Pernambuco – FACIPE, em busca de artigos, livros e revistas referente ao tema. O estudo dá ênfase na fisiopatologia da doença, para uma melhor compreensão sobre a mesma.

## PALAVRAS-CHAVE

Doença de von Willebrand, Coagulopatia hereditária, Fator de von Willebrand.

## **ABSTRACT**

Von Willebrand disease is considered the most common hereditary coagulopathy in the world, reaching about 1% of the world population. Caused by a change in the short arm of chromosome 12, this disease causes defects in the production of von Willebrand Factor, whose defects can be quantitative and qualitative. The most common symptoms are mucosal bleeding, which can be mild, moderate or severe, depending on the type of disease. Didactically, the disease is divided into 3 types and 4 subtypes, where each one has its particularity in pathophysiology and may present distinct clinical symptoms. In this way, von Willebrand Disease requires a specific knowledge of the health professional, for a quick and accurate diagnosis, as well as its treatment. In Brazil, the von Willebrand Disease is still underdiagnosed, due to a lack of in - depth knowledge about the disease. Thus, the present study consists of a bibliographical review, where some of the main online databases were used, as well as the library of the Faculdade Integrada de Pernambuco - FACIPE, in search of articles, books and magazines related to the theme. The study of the emphasis on the pathophysiology of the disease, for a better understanding about it.

## **KEY WORDS**

Von Willebrand's Disease, Hereditary Coagulopathy, von Willebrand Factor.

## **1 INTRODUÇÃO**

A Doença de von Willebrand (DvW) foi descrita pela primeira vez em 1926 pelo professor finlandês Eric Adolf von Willebrand. Ele estudou o caso de uma família onde vários indivíduos acabaram morrendo em decorrência de sangramentos incontroláveis, percebendo que ao contrário da hemofilia, esse distúrbio hemorrágico afetava ambos os sexos, denominando esse distúrbio de

"pseudo hemofilia" (INGRAM, 1976; SCHNEPPENHEIM, 1996; CASTMAN, FEDERICI et al, 2003).

Em 1957, sintomas idênticos aos descritos por von Willebrand como tempo de sangramento prolongado e redução do fator VIII (FVIII), foram encontrados por Nilsson et al (1957), em pacientes afetados pela doença. Os achados serviram para indicar que este distúrbio hemorrágico era devido à deficiência de um fator plasmático, que estava presente em indivíduos normais e hemofílicos. Não se soube explicar porque esse fator influenciava na hemostasia primária. Em 1960, percebeu-se que na DvW ocorria uma diminuição da adesividade plaquetária (HOLMBERG; NILSSON, 1992; CASTMAN, FEDERICI et al, 2003).

Atualmente, sabe-se que a DvW tem como causa a anormalidade da glicoproteína de grande peso molecular, denominada Fator de von Willebrand (FvW). São descritos vários tipos da doença, que se diferenciam segundo a herança, o quadro clínico, as alterações plaquetárias e as características do FvW (LORENZI, 2013).

O Fator de von Willebrand (FvW) é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzidos nas células endoteliais (nos corpos de Weibel-Palade) e nos megacariócitos, é composto por subunidades idênticas de 270 kD cada uma, contendo 2.050 aminoácidos e tem uma vida média de vinte horas (ANSTADT, 2002).

A estrutura do FvW permite que ele tenha diferentes funções, geralmente associadas aos seus diferentes domínios, a Gp Ib liga-se ao domínio A1, o domínio C1 encontra-se a sequência RGD, que é responsável pela ligação do FvW à Gp IIb/IIIa, o fator VIII liga-se no domínio D e D3 e o colágeno nos domínios A1 e A3 (BRASIL, 2008).

O FvW tem duas funções principais, a primeira é ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial. A segunda é ligar e transportar o fator

VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma (CASTMAN, FEDERICI et al. 2003; BRASIL, 2008; LORENZI, 2013).

As alterações quantitativas e qualitativas no FvW, levam ao distúrbio hemorrágico chamado de doença de von Willebrand. A DvW pode ser adquirida, sendo essa a forma mais rara, secundárias a doenças malignas e auto-imunes. Mais comumente, a DvW é uma doença genética, congênita, transmitida com caráter autossômico dominante, resultante de mutação no gene localizado no braço curto do cromossomo 12, que codifica o FvW (BRASIL, 2008).

A DvW na forma leve, pode ter quadro clínico inexistente ou hemorragias cutâneas ou mucosas leves. Por outro lado, nas formas mais graves, onde a quantidade plasmática do FVIII é baixa, pode vir acompanhada de hemartroses e hematomas intramusculares dissecantes graves (LEE et al, 1999).

A DvW é a mais comum das doenças hemorrágicas hereditárias, com prevalência de até 1% da população de acordo com estatísticas internacionais (CASTMAN, FEDERICI et al, 2003).

Segundo Brasil (2008), no Brasil existem cerca de 2.270 pacientes diagnosticados com a doença de von Willebrand no Brasil, isso com base nos dados preliminares do Cadastro Nacional de Coagulopatias Hereditárias de 2006, que já representava um aumento de 61,9% dos números de casos do cadastro anterior, referente ao ano de 2000, que listava 866 pacientes. A Doença de von Willebrand ainda é bastante sub-diagnosticada no Brasil devido a vários fatores, como o desconhecimento a respeito da doença e suas apresentações clínicas pelos profissionais de saúde. Assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever os aspectos fisiopatológicos da Doença de von Willebrand, bem como sua classificação, diagnóstico e tratamento.

## **2 METODOLOGIA**

O estudo consiste em um trabalho descritivo de revisão bibliográfica. Foram realizadas buscas de livros, artigos e revistas sobre o tema, na biblioteca da Faculdade Integrada de Pernambuco - FACIPE e em algumas das principais bases de dados online, como, Scielo, Bireme, Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os descritores “Fator de von willebrand, FvW, Doença de von Willebrand, DvW” para posteriormente serem analisados e selecionados.

Após coletar e analisar todo o material, foi feita uma leitura minuciosa das publicações, com o objetivo de destacar aquelas que corresponderam ao objetivo proposto pelo presente estudo. Estas foram organizadas conforme as normas técnicas para a montagem e conclusão do artigo.

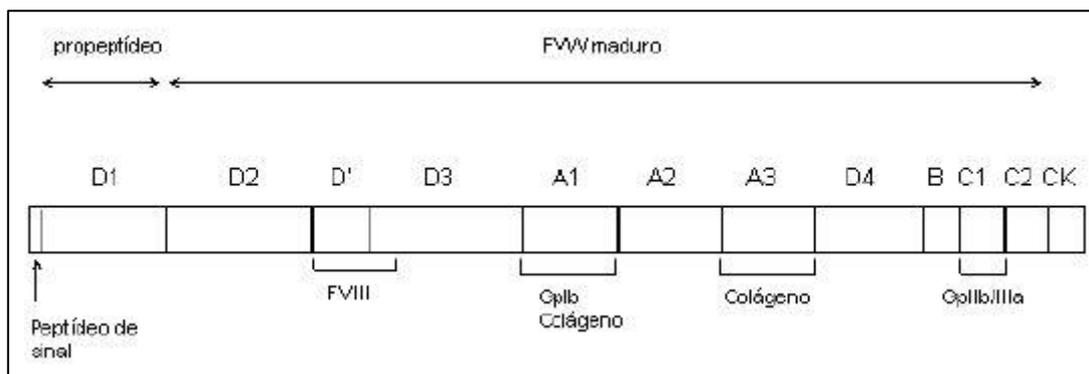
### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 Fator de von Willebrand**

O FvW é uma glicoproteína sintetizada pelas células endoteliais e por megacariócitos. A partir de um precursor, denominado pro-vWF, formam-se dois polipeptídeos, o FvW maduro e o FvW propeptídeo. O primeiro atua na adesão das plaquetas ao endotélio e estabiliza a atividade coagulante do FVIII. O propeptídeo vai atuar na polimerização e estocagem do FvW maduro ao nível dos corpúsculos de Weibel-palade, das células endoteliais (LORENZI, 2013).

O pro-fator e o fator maduro possuem quatro tipos de domínios que se repetem, nomeados em ordem do N-terminal para o C-terminal D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2. Cada domínio do fator tem uma função, os que participam da multimerização são os domínios D1, D2, D e D3, sendo o D e o D3 os domínios que possuem regiões de ligação com o FVIII. Os domínios que possuem os sítios de ligação ao colágeno são os A1 e A3, sendo que o A1 também possui sítios de ligação à plaquetas, assim como o domínio C1 (MENDOLICCHIO; RUGGERI, 2005; BRASIL, 2008). A figura 1 mostra o FvW maduro, seus domínios e as estruturas que sofrem interação com o fator.

**FIGURA 1:** Representação esquemática do FvW e seus domínios funcionais.



Fonte: Ministério da saúde, 2008 (modificado).

### 3.2 Doença de von Willebrand

A DvW trata-se de condição muito especial em que há dualidade de defeito no mecanismo homeostático, são elas: Deficiência na função plaquetária devido a ausência ou anormalidade do FvW no plasma e da atividade coagulante do fator VIII (LORENZI, 2013).

Nilsson et al (1957), afirmavam que a DvW era causada por defeitos quantitativos ou qualitativos do FvW, e os principais sintomas desta doença eram sangramentos em mucosas como epistaxe, sangramento gengival após extração dentária e sangramento no trato genital feminino. Estudos mais recentes como os de Lee et al (1999), afirmam também que nas formas mais graves da DvW (tipo 3), onde ocorre uma redução significativa do FVIII e o FvW praticamente não se encontra presente no plasma, tem grandes chances de desencadear hemartroses e hematomas intramusculares dissecantes graves.

#### 3.2.1 Classificação da Doença de von Willebrand

A DvW é dividida em três tipos, segundo o Brasil (2008), consiste em tipo 1, 2 e 3, sendo que o tipo 2 tem quatro diferentes subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). Os tipos 1 e 3 são defeitos quantitativos (redução da produção de um FvW normal) e o tipo 2 é funcional ou qualitativo (síntese de FvW anormal). O tipo 1 apresenta defeito quantitativo parcial, enquanto o tipo 3 apresenta defeito quantitativo severo (deficiência grave).

**TIPO 1** - Apresenta redução de todos os multímeros, porém, sua função é preservada, os tipos de mutações são variáveis, espelhada por todo o gene. nesse caso, tanto o FvW:Ag como o FVIII:C estarão reduzidos proporcionalmente, causando uma deficiência leve ou moderada. Este é o tipo mais comum da doença, correspondendo a cerca de 60-80% dos casos, sendo transmitido como traço autossômico dominante, com penetrância variável (PERUTELLI, 1997; BRASIL, 2008).

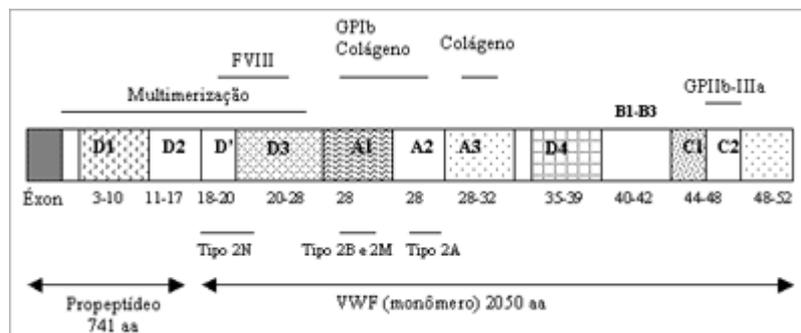
**TIPO 2** - O tipo 2 é o defeito qualitativo do FvW, é subdividido em quatro subtipos, de acordo com o sítio funcional onde se encontra a anormalidade, são eles os subtipos 2A, 2B, 2M e 2N, corresponde a cerca de 10 a 30% dos casos de DvW e pode ser transmitida de maneira autossômica recessiva ou autossômica dominante (PERUTELLI, 1997; BRASIL, 2008)

- **Subtipo 2A** - O subtipo 2A é caracterizado por mutações nos domínios A2 e ocasionalmente no domínio A1, isso faz com que os multímeros de alto peso molecular nem sempre sejam formados, levando-os a sofrerem proteólise precoce no plasma. A redução ou ausência dos multímeros de alto peso molecular, levam à menor ligação do FvW ao Gplb, apresentando níveis funcionais baixos nos testes: FVW:RCo, FVW:CB e RIPA. O FVW:Ag e o FVIII:C são discretamente reduzidos (JENKINS, 1998).
- **Subtipo 2B** - O subtipo 2B é o inverso do 2A, onde o FvW tem um ganho de função e uma maior afinidade com o Gplb, devido ao gene mutante no domínio A1 da molécula, isso leva a uma remoção constante dos multímeros de alto peso molecular da circulação, levando o paciente a um grande risco de hemorragias, pois a Gplb deixa de estar livre para medir a adesão plaquetária em caso de lesões vasculares. Pode haver plaquetopenia e os achados laboratoriais são semelhantes ao subtipo 2A, com exceção a resposta exagerada a RIPA, desta forma, o teste de agregação plaquetária induzida por ristocetina é importante no diagnóstico diferencial entre os subtipos 2A e 2B (PERUTELLI, 1997; RINDER, 1997; JENKINS, 1998).

- **Subtipo 2M** - O subtipo 2M assim como o subtipo 2A, causa mutações no domínio A1, levando a uma redução na ligação com a GpIb, a diferença é que todos os multímeros de todos os tamanhos encontram-se presentes nesse subtipo. O FvW:RCo encontra-se particularmente diminuído (PERUTELLI, 1997; JENKINS, 1998).
- **Subtipo 2N** - No subtipo 2N temos uma mutação nos domínios D' e D3, o que impede a ligação do FvIII ao FvW, levando a um falso diagnóstico de hemofilia A leve ou moderada. O teste de ligação do FvW ao FvIII é diagnóstico (PERUTELLI, 1997; JORIEUX, 1998).

**TIPO 3** - A DvW tipo 3 corresponde de 1 a 5% dos casos da doença, sendo a forma menos frequente. Essa é a forma caracterizada por níveis muito baixos ou indetectáveis do FvW (inferior a 1%) e conseqüentemente, valores reduzidos do FvIII (1-10%) no plasma. Cerca de 10 a 15% dos pacientes com DvW tipo 3 podem desenvolver aloanticorpos contra o FvW após múltiplas infusões do fator, com isso, o paciente torna-se não responsivo a infusão de concentrados do fator, podendo também apresentar reações alérgicas ao mesmo, muitas vezes com risco de vida. Na figura 2 vemos o FvW maduro, o propeptídeo com seus domínios, estruturas que sofrem interação com o fator e a indicação dos domínios alterados em determinados subtipos da doença (PERUTELLI, 1997; LEE et al, 1999; BRASIL, 2008).

**FIGURA 2:** Representação esquemática do FvW, seus domínios funcionais e indicação dos domínios alterados em determinados subtipos.



Fonte: [www.fleury.com.br](http://www.fleury.com.br)

Existe também o tipo plaquetário da Doença de von Willebrand, mais conhecido como Pseudo von Willebrand, onde temos uma fisiopatologia muito parecida com o subtipo 2B da doença, como afirma Lorenzi (2013), quando fala que nesse tipo, temos o FvW normal, porém a afinidade plaquetária pelo FvW é exagerada, resultando na diminuição ou ausência de grandes multímeros no plasma, podendo ser acompanhada de plaquetopenia também.

### **3.3 Fatores genéticos e ambientais**

É importante saber que a concentração plasmática do FvW é influenciada por fatores genéticos e ambientais, segundo o Brasil (2008), a combinação desses fatores não somente determinam a presença da DvW e sua gravidade, mas também tornam o diagnóstico da doença mais difícil em algumas situações.

Mazurier; Rodeghiero (2001), afirmam que o FVIII e o FvW são proteínas de fase aguda, eles se elevam em processos inflamatórios, gravidez, uso de anticoncepcionais orais, exercício físico, estresse e doença hepática. Sendo assim, as dosagens dessas proteínas nessas condições, podem mascarar o diagnóstico.

Em indivíduos de tipo sanguíneo O, as dosagens do FVIII e FvW encontram-se reduzidas, segundo o Brasil (2008), os níveis plasmáticos do FvW variam de acordo com o grupo sanguíneo ABO, sendo que indivíduos do grupo O apresentam valores inferiores em relação aos do grupo não O.

### **3.4 Diagnóstico Clínico**

A DvW é relativamente frequente, devido à existência de casos leves, muitas vezes ela passa despercebida quando não se recorre a testes laboratoriais específicos (LORENZI, 2013).

Com base em dados do Brasil (2008), o diagnóstico da DvW baseia-se na presença de três condições:

- História pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos
- História familiar de manifestações hemorrágicas
- Exames laboratoriais que demonstre defeitos quantitativos e/ou qualitativos do FvW.

As manifestações hemorrágicas típicas da DvW são:

- Equimoses aos menores traumatismos
- Epistaxe
- Gengivorragia
- Menorragia no sexo feminino

Sangramentos aumentados após trauma e cirurgias, especialmente após extração dentária ou outros procedimentos na boca e nariz, podem ocorrer em qualquer idade e pode ser a apresentação inicial da doença.

São raros os casos de sangramentos em tecidos moles, hematomas musculares e hemartroses, embora esses achados possam ser encontrados na DvW tipo 3 (BRASIL 2008). Lorenzi (2013), também fala que na DvW tipo 3, os sangramentos são severos após intervenções cirúrgicas, mesmo as mais simples, como extrações dentárias.

Federici; Mannucci (1999), mostram através de uma tabela, que as manifestações hemorrágicas podem ocorrer em diferentes frequências de acordo com o tipo da DvW, conforme vemos na tabela 1.

**TABELA 1:** Incidência das manifestações hemorrágicas em porcentagem em pacientes da Itália com DvW.

Sintoma hemorrágico	DVW Tipo 1 (n=944)	DVW tipo 2 (n=268)	DVW tipo 3 (n=74)
Epistaxe	56,3	62,6	74,3
Menorragia	30,7	31,8	32,4
Sangramento pós-exodontia	31,1	38,9	52,7
Hematomas	14,4	18,6	31,1
Sangramento em ferimentos	35,9	39,7	50,0
Gengivorragia	30,2	36,7	48,4
Sangramento pós-operatório	20,3	23,5	40,6
Sangramento pós-parto	16,6	18,5	26,1
Sangramento Gastrointestinal	5,1	10,9	17,6
Hemartrose	2,4	4,7	41,9
Hematúria	2,1	3,9	10,9
Sangramento no sistema nervoso central	0,5	2,3	8,1

Fonte: Adaptado de Federici; Mannucci, 1999.

### 3.5 Diagnóstico Laboratorial

Na maioria das vezes, o diagnóstico da DvW é difícil e trabalhoso, exigindo paciência e persistência do médico e do paciente, as alterações nos testes variam de acordo com o tipo da doença, o que exige um conjunto de avaliações quantitativas e qualitativas para o FvW e FVIII. Os exames são divididos em testes de triagem, confirmatórios e especiais, no qual o Sistema Único de Saúde (SUS) cobre apenas alguns deles (BRASIL 2008). Na tabela 2 vemos os testes utilizados para a pesquisa e diagnóstico da DvW.

**TABELA 2:** Testes laboratoriais para o diagnóstico da DvW. os testes sinalizados com (\*) são os que possuem cobertura do SUS.

Testes de triagem	Testes confirmatórios	Testes especiais
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tempo de sangramento (TS)*</li><li>• Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA)*</li><li>• Contagem plaquetária*</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atividade do fator VIII (FVIII:C)*</li><li>• Antígeno do fator von Willebrand (FvW:Ag)*</li><li>• Atividade de co-fator de ristocetina (FvW:RCo)*</li><li>• Capacidade de ligação do FvW ao colágeno (FvW:CB)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aglutinação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA)*</li><li>• Padrão multimérico do FvW</li><li>• Capacidade de ligação ao FVIII (FvW:FVIII:B)</li><li>• FvW intraplaquetário</li><li>• Propeptídeo do FvW (FvW:AgII)</li><li>• Subunidades do FvW</li></ul>

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde 2008.

Segundo o Brasil (2008), os exames de maior utilidade para o diagnóstico da DvW são:

- Estudo funcional do FvW por meio da sua atividade de co-fator de ristocetina (FvW:RCo).
- Teste imunológico para a determinação do FvW (FvW:Ag)
- Teste para avaliação da função do FVIII (FVIII:C)

Levando em consideração a variabilidade temporal do FvW e do FVIII, o recomendado, por alguns autores, é que esses testes sejam repetidos duas vezes, visando confirmar ou excluir o diagnóstico da doença.

### **3.6 Tratamento**

O tratamento da DvW pode variar de acordo com o tipo da doença.

Desmopressina (DDAVP), é um derivado da hormona antidiurética, usada também no tratamento de hemofilia A. A DDAVP aumenta os níveis do FVIII e FvW circulantes, induzindo a liberação do FvW dos seus locais de armazenamento. O uso da DDAVP é recomendado principalmente para o tratamento do tipo 1 da DvW (MANNUCCI et al, 1997).

Não recomenda-se o uso da DDAVP para o subtipo 2B, devido ao risco de potenciar a agregação plaquetária, levando a uma trombocitopenia transitória. (HOLMBERG, 1983).

No tipo 3, o uso da DDAVP torna-se praticamente irrelevante, pois os níveis de FvW circulantes e intracelulares são extremamente baixos ou inexistentes, fazendo com que, na grande maioria das vezes, a droga não tenha efeito (PERUTELLI, 1997).

Em pacientes do tipo 1 não responsivos ao tratamento com o DDAVP, nos subtipos do tipo 2 e no tipo 3, utiliza-se concentrados de FVIII de pureza intermediária, que contenham multímeros de alto peso molecular do FvW, (concentrados de FVIII altamente purificado não contém FvW). Sendo assim, esta terapêutica pode causar infecções virais, como hepatites e HIV. Em pacientes do tipo 3, o uso intensivo de concentrados de FVIII aumentam as chances de desenvolver aloanticorpos contra o FvW transfundido (MANNUCCI et al, 1997; PERUTELLI, 1997; LEE et al, 1999).

## **4 CONCLUSÃO**

Podemos ver no presente estudo que, a DvW é bastante complexa de ser diagnosticada, muitas vezes pela sua clínica parecida com hemofilia, mas,

principalmente por falta de um conhecimento mais aprofundado sobre a doença. O conhecimento sobre a fisiopatologia da DvW é de extrema importância para o diagnóstico e o tratamento do paciente, tendo em vista que, a DvW pode agir de diferentes maneiras dependendo do seu tipo e subtipo, podendo as vezes nem apresentar clínica, até o paciente ser submetido a cirurgias, ou, como no subtipo 2N, onde a doença apresenta toda uma clínica de hemofilia A, e só o teste de capacidade de ligação com o FVIII é diagnóstico, este, é um dos testes especiais cujo o SUS não dá cobertura. Sendo assim, um conhecimento universal sobre a DvW, tanto para os profissionais da saúde, quanto para os pacientes, pode acarretar em um melhor proveito para seu diagnóstico e tratamento, tendo em vista que as propostas terapêuticas devem adequar-se ao estilo de vida do paciente. Este deverá modificar as suas atividades, de modo que ajude a evitar situações de riscos de hemorragia.

## **REFERÊNCIAS**

ANSTADT, Mark P. et al. Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with decreased VWF cleaving activity. *The American journal of the medical sciences*, v. 323, n. 5, p. 281-284, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. 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. Departamento de Atenção Especializada. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2007 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

CASTMAN, G., A. B. Federici, et al. (2003). "Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment." *Haematologica* 88(1): 94-108.

HOLMBERG, L. and I. M. NILSSON (1992). "von Willebrand's disease." *Eur J Haematol* 48(3): 127-141.

HOLMBERG L, NILSSON IM, BORGE L, GUNNARSSON M, SJORIN E.  
Platelet  
Aggregation Induced By 5-Desamino-8-D-Arginine Vasopressin  
(DDAVP) in von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 1983;309:  
816-821.

INGRAM, G. I. (1976). "The history of haemophilia." *J Clin Pathol* 29(6): 469-479.

JENKINS PV, PASI KJ, PERKINS SJ. Molecular Modeling of Ligand  
and Mutation Sites of the Type A Domains of Human von  
Willebrand Factor and their Relevance to von Willebrand's Disease.  
*Blood* 1998;91(6): 2032-2044.

JORIEUX S, GAUCHER C, GOUDEMANT J, MAZURIER C. A Novel mutation  
in the D3 Domain of von Willebrand Factor Markedly Decreases  
Its Ability to Bind factor VIII and Affects Its Multimerization.  
*Blood* 1998;92(12): 4663-4670.

LEE, R. et al. *Wintrobe's Clinical Hematology* 1999.

LORENZI, Therezinha F. *Manual de hematologia: propedêutica e clínica / Therezinha F. Lorenzi. - 4.ed. - [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogran, 2013.*

MANNUCCI PM. Desmopressin (DDAVP) in the Treatment of

Bleeding Disorders: The First 20 Years. *Blood* 1997;90(7): 2515-2525.

MANNUCCI PM et al: Treatment of von Willebrand's Disease. *J Intern Med Suppl* 1997;740: 129-132.

MENDOLICCHIO, G. L. and Z. M. RUGGERI (2005). "New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis." *Semin Hematol* 42(1): 5-14.

NILSSON, I. M., M. BLOMBACK, et al. (1957). "Von Willebrand's disease and its correction with human plasma fraction 1-0." *Acta Med Scand* 159(3): 179-188.

PERUTELLI P, BIGLINO P, MORI P. von Willebrand Factor: Biological Functions and Molecular Defects. *Pediatric Hematology and Oncology* 1997;14: 499-152.

SCHNEPPENHEIM, R. (1996). "Von Willebrand disease." *Eur J Pediatr* 155(9): 751-752.

1 Aluno do Bacharelado em Biomedicina da faculdade Integrada de Pernambuco.  
E-mail: josenildo\_alex@hotmail.com

2 Docente da Faculdade integrada de Pernambuco.  
E-mail: Odinilson.brandao@hotmail.com

3 Chefe do laboratório de Hemostasia da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco - HEMOPE.  
E-mail: mmaglima@yahoo.com.br