

Edição XV

Oncologia e Hematologia

Capítulo 18

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND

ÁDRIA CARVALHO MONTEIRO¹
GABRIELA SANDRI DALLA NORA¹
GEISON ELIOMAR GONÇALVES ROCHA¹
ISABELA CORÓ ZUCOLOTTO¹
ISADORA SUSIN FABIANI¹
JÚLIA BRUM DA LUZ¹
JULIA TAINÁ SIGNOR PIAIA¹
LARISSA CAUZ¹
MICAEL GUZZON¹
MILENA MORAES¹
PIETRA SOARES CUNERT¹
RAFAELA RAUG VIEIRA LAGO SALAPATA¹
TAUANE BRAMBATTI²
VALERIA JOANA PASQUALOTTO¹
VITÓRIA PANIZ²

¹Discente - Medicina na Universidade de Passo Fundo

²Discente – Medicina na Atitus Educação

Palavras-Chave: Oncologia; Síndromes; Von Willebrand.

DOI

10.59290/2285150039

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de von Willebrand (SvW), também conhecida como Doença de von Willebrand (DvW), representa a coagulopatia hereditária mais comum descrita na prática clínica. Estima-se que sua prevalência seja de aproximadamente 1% na população geral, embora apenas uma parcela menor dos indivíduos apresente manifestações hemorrágicas clinicamente significativas (WEYAND & FLOOD, 2021). Trata-se de um distúrbio caracterizado por deficiência quantitativa ou qualitativa do fator de von Willebrand (FvW), uma glicoproteína essencial tanto para a adesão plaquetária ao endotélio lesado quanto para a proteção e estabilização do fator VIII da coagulação (PORKOWSKA & CEGLAREK, 2020).

A herança genética da doença pode ocorrer de forma autossômica dominante ou autossômica recessiva, a depender do tipo e gravidade da alteração molecular envolvida. A classificação clínica e laboratorial da SvW é tradicionalmente dividida em três categorias principais: tipo 1, que corresponde à deficiência parcial quantitativa do FvW e representa a forma mais frequente e geralmente leve da doença; tipo 2, que inclui subtipos (2A, 2B, 2M e 2N) relacionados a anormalidades qualitativas da proteína; e tipo 3, caracterizado por deficiência quase completa de FvW e manifestações hemorrágicas graves (WEYAND & FLOOD, 2021).

Do ponto de vista clínico, os pacientes apresentam, em sua maioria, sangramentos mucocutâneos, como epistaxes recorrentes, menorragia, equimoses frequentes e sangramento exacerbado após procedimentos cirúrgicos ou traumas menores. Em formas mais graves, como no tipo 3, pode haver hemorragias articulares e musculares, mimetizando quadros observados na hemofilia A (PORKOWSKA & CEGLAREK, 2020).

O diagnóstico da SvW exige uma abordagem cuidadosa que combina anamnese detalhada, incluindo histórico pessoal e familiar de sangramentos, com exames laboratoriais específicos. Entre os principais, destacam-se a dosagem quantitativa do FvW, a atividade funcional do fator e a mensuração do fator VIII plasmático. Ensaaios especializados, como o estudo da ligação do FvW ao colágeno ou ao fator VIII, auxiliam na caracterização dos subtipos de SvW e direcionam o manejo clínico adequado (WEYAND & FLOOD, 2021).

O tratamento depende da gravidade da doença, do tipo de SvW e da situação clínica envolvida. Em casos leves, o uso da desmopressina (DDAVP) é frequentemente eficaz ao promover a liberação endógena de FvW e fator VIII. Nos cenários mais graves ou em procedimentos cirúrgicos de maior risco, a administração de concentrados de FvW/fator VIII torna-se necessária. Além disso, agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, podem ser utilizados como adjuvantes em episódios hemorrágicos mucosos (WEYAND, 2021).

O reconhecimento precoce da SvW é de grande relevância, visto que possibilita a implementação de medidas profiláticas, evita complicações hemorrágicas e melhora a qualidade de vida dos pacientes. Diante de seu impacto clínico e epidemiológico, a SvW continua sendo um importante objeto de investigação, especialmente no que se refere à padronização de critérios diagnósticos e à individualização terapêutica, aspectos ainda em debate na literatura contemporânea (PORKOWSKA & CEGLAREK, 2020).

MÉTODO

O seguinte capítulo caracteriza-se como um estudo descritivo de revisão de literatura, o qual analisou acerca da Síndrome de Von Willebrand e buscou artigos acerca do tema por meio das

bases de dados como PubMed, UpToDate e Scielo. Foram utilizados descritores relacionados a essa condição para uma pesquisa mais seletiva tais como “oncologia”, “oncologia pediátrica”, “diagnóstico”, “manejo”, “síndrome de Von Willebrand”, “fisiopatologia”. Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados de 2020 até o mês de junho de 2025, artigos publicados em português, espanhol e inglês. Foram selecionados artigos que abordassem de forma clara este tema, que tivessem o texto na íntegra por acesso gratuito e que atendessem à proposta do capítulo. Ao total, foram selecionados 30 artigos principais que foram citados ao decorrer deste trabalho, conforme critérios de inclusão e exclusão abordados previamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A doença de Von Willebrand (DVW) é um distúrbio de coagulação caracterizado por anormalidades quantitativas ou qualitativas do fator Von Willebrand, molécula essencial que desempenha um papel crítico na hemostasia primária e secundária. O fator de Von Willebrand é uma glicoproteína adesiva de grande porte, responsável por ligar-se às plaquetas no subendotélio exposto, participar da agregação plaquetária e transportar e proteger o fator VIII da cascata de coagulação, sendo que alterações nessas moléculas comprometem a formação adequada de coágulos e aumentam as chances de sangramentos excessivos. De maneira geral, a DVW pode ser classificada em três tipos diferentes com base na mutação ocorrida, sendo que os tipos um e três correspondem a alterações quantitativas parciais ou completas, enquanto o tipo dois e suas respectivas variantes refletem diferentes deficiências qualitativas (CASTAMAN & FEDERICI, 2016).

A variante mais comum da DVW é representada pelo tipo 1, transmitida como uma do-

ença autossômica dominante. Ela é caracterizada como um defeito quantitativo parcial, que, devido a mutações que afetam a expressão genética, resulta em redução da secreção do FVW funcionalmente normal ou em aumento da sua depuração. Consequentemente, o transporte intracelular das subunidades do fator de Von Willebrand fica prejudicado, e o tempo de clivagem dos multímeros de FVW pelo ADAMTS-13 é diminuído. Como resultado, a eliminação alterada desloca a distribuição dos multímeros no plasma, favorecendo aqueles que são secretados pelas células do endotélio. Sendo assim, os multímeros que desempenham papel importante na adesão plaquetária estão reduzidos, contribuindo com sangramentos anormais, típicos do tipo um da DVW (BHARATI & PRASHANTH, 2011).

Adentrando o tipo dois da DVW, observa-se uma ampla heterogeneidade de anormalidades causais na proteína FVW. Entre suas variantes, a DVW tipo 2B destaca-se devido sua fisiopatologia peculiar, caracterizada pela redução do FVW plasmático associado à aglutinação plaquetária induzida por ristocetina, mesmo em concentrações insuficientes para controles normais. De acordo com Castaman & Federici (2016), cerca de 50% dos pacientes com essa condição apresentam trombocitopenia, que se correlaciona inversamente com o aumento dos níveis circulantes da forma ativa de VWF tipo 2B. Além disso, estudos recentes sugerem que a 2B do VWF também pode estar associada à produção prejudicada de plaquetas, pois uma vez que os megacariócitos apresentam morfologia alterada e produzem plaquetas anormais com vida útil reduzida na circulação. Dessa forma, a trombocitopenia na DVW tipo 2B resultada da combinação de sobrevivência encurtada de plaquetas anormais e a depuração acelerada dos complexos VWF, afirmando, assim, que a DVW tipo 2B não é apenas um distúrbio de pro-

teína hemostática plasmática, mas também de plaquetas (CASTAMAN & FEDERICI, 2016).

A DVW tipo 3 apresenta um amplo espectro de mutações gênicas distribuídas por todo o gene do FVW, que resultam em pouca ou nenhuma produção da proteína. É herdada como uma doença que segue o padrão autossômico recessivo em indivíduos homozigotos ou heterozigotos. A maioria das mutações associadas à DVW tipo 3 consiste em pequenas deleções e inserções, localizadas em partes ou em todo gene do FVW. Eventualmente, também ocorrem defeitos de *splicing* que alteram o quadro de leitura da proteína, gerando códons de parada prematuros e, conseqüentemente, proteínas truncadas sem função. Além disso, grandes deleções podem impedir a síntese de RNAm, alterar o quadro de leitura de um códon e interferir no dobramento correto e na biossíntese do FVW. Esses mecanismos genéticos explicam a severidade clínica observada na DVW tipo 3, caracterizada por níveis muito baixos ou ausentes do fator de Von Willebrand e sangramentos mais graves (YADEGARI & OLDENBURG, 2020).

Classificação

A Doença de von Willebrand (DvW) é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, caracterizado por defeitos quantitativos ou qualitativos do fator de von Willebrand (FVW), que comprometem a adesão plaquetária e a estabilidade do fator VIII (SADLER *et al.*, 1994). Sua classificação baseia-se em três tipos principais: tipo 1, tipo 2 e tipo 3, sendo que o tipo 2 apresenta ainda subtipos específicos que refletem mecanismos distintos de disfunção.

O tipo 1 corresponde a aproximadamente 60–80% dos casos e caracteriza-se por uma redução parcial quantitativa do FVW, mantendo geralmente sua função preservada. Clinicamente, pacientes podem apresentar sangramentos leves a moderados, como epistaxes e menorra-

gia, associados a níveis reduzidos de antígeno do FVW (BARBOSA, 2007).

O tipo 2, por sua vez, envolve defeitos qualitativos do FVW. Nesse grupo, há diferentes subformas. O subtipo 2A é marcado pela perda de multímeros de alto peso molecular, essenciais para a adesão plaquetária (SADLER *et al.*, 1994). O subtipo 2B caracteriza-se por afinidade aumentada do FVW pelo receptor GPIb plaquetário, resultando em consumo de multímeros e trombocitopenia (BUDDE & SCHNEPPENHEIM, 2008). O subtipo 2M apresenta multímeros preservados, mas com redução da capacidade funcional de ligação às plaquetas, levando a baixa atividade de ristocetina sem perda de multímeros (GADISSEUR *et al.*, 2009). Já o subtipo 2N (Normandy) apresenta deficiência na ligação ao fator VIII, o que reduz sua meia-vida plasmática e pode simular hemofilia A leve (GADISSEUR *et al.*, 2009). Cada subtipo, portanto, exemplifica diferentes formas de disfunção, sendo necessário correlacionar achados laboratoriais com manifestações clínicas.

O tipo 3 é a forma mais grave da doença, caracterizado por ausência quase completa do FVW, geralmente transmitida de forma autossômica recessiva. Pacientes com esse tipo apresentam sangramentos graves desde a infância, incluindo hemartroses e sangramentos gastrointestinais recorrentes, em quadro que se assemelha às hemofilias graves (FAVALORO *et al.*, 2020).

Exemplos clínicos ajudam a ilustrar a classificação: um paciente com leve redução de FVW, mas função relativamente preservada, enquadra-se no tipo 1; um indivíduo com atividade de ligação à ristocetina muito reduzida, mas níveis normais de antígeno, pode ser classificado como tipo 2M; já um paciente com níveis extremamente baixos de FVW e fator VIII desde a infância representa o tipo 3. Assim, a classificação da DvW permite compreender a hetero-

geneidade clínica da doença e direcionar condutas terapêuticas individualizadas (FAVALORO *et al.*, 2020).

Manifestações clínicas e de imagem

A doença de von Willebrand manifesta-se predominantemente por sangramentos mucocutâneos, incluindo epistaxes recorrentes, equimoses fáceis e sangramento gengival (WEY-AND *et al.*, 2021). Mulheres em idade reprodutiva frequentemente apresentam menorragia significativa, que é uma das principais formas de apresentação clínica e causa comum de anemia por deficiência de ferro nesta população (LAFFAN *et al.*, 2021). Sangramentos pós-procedimento, pós-odontológicos ou após pequeno trauma são sinais clínicos típicos que devem levantar a suspeita diagnóstica, especialmente quando há história familiar compatível (JAMES *et al.*, 2021).

Embora o padrão mucocutâneo seja o mais frequente, formas mais graves (por exemplo, VWD tipo 3 ou alguns subtipos tipo 2) podem cursar com hemorragias musculoesqueléticas e hemartroses, levando a dor articular e perda funcional (CONNELL *et al.*, 2021). Hemartroses recorrentes, quando presentes, produzem alteração estrutural articular progressiva (artropatia), detectável por imagens e associada a pior qualidade de vida (VAN LEEUWEN *et al.*, 2021). O sangramento gastrointestinal é relativamente frequente em VWD e pode ser refratário ao tratamento de reposição em casos associados a malformações vasculares (angiodisplasias) do trato digestivo (CHORNENKI *et al.*, 2021).

A síndrome de Heyde — caracterizada pela tríade estenose aórtica, angiodisplasia intestinal e deficiência adquirida de multiméris de alto peso molecular do VWF — ilustra a relação entre alterações hemodinâmicas e sangramento digestivo em AvWS (THEIS *et al.*, 2023).

Em pacientes com sangramento digestivo obscuro, a investigação endoscópica (endoscopia alta, colonoscopia) e técnicas de imagem/diagnóstico do intestino delgado (cápsula endoscópica, enteroscopia, angiografia/angiotomografia) são fundamentais para localizar lesões vasculares como angiodisplasias e lesões de Dieulafoy (BIGUZZI *et al.*, 2020). A presença de angiodisplasias em pacientes com VWD/AvWS pode reduzir a eficácia clínica do tratamento de substituição de VWF e requer abordagens endoscópicas e, por vezes, terapias adjuvantes (farmacológicas ou intervencionistas) (CROSSETTE-THAMBIAH *et al.*, 2024).

A avaliação por imagem das articulações após episódio de hemartrose segue princípios semelhantes aos da hemofilia: a ressonância magnética é sensível na detecção precoce de sangue intra articular, sinovite e alterações cartilaginosas, enquanto o ultrassom pode ser útil na monitorização e na detecção de derrame articular (VAN LEEUWEN *et al.*, 2021). Radiografias simples evidenciam alterações crônicas tardias da articulação (esclerose subcondral, redução do espaço articular) apenas em fases avançadas da artropatia induzida por sangramentos repetidos (VAN GALEN *et al.*, 2017). Casos clínicos e séries recentes descrevem que a correção da causa hemodinâmica (por exemplo, substituição valvar em estenose aórtica) pode reduzir recidiva de sangramento por angiodisplasia no contexto de Heyde, demonstrando como a abordagem terapêutica pode modificar achados clínicos e de imagem ao longo do tempo (GOLTSTEIN *et al.*, 2023).

Por fim, deve-se considerar que parâmetros clínicos (escalas de sangramento) e correlação com achados por imagem são importantes para planejar terapias dirigidas (desmopressina, concentrados de VWF, antifibrinolíticos, procedimentos endoscópicos), bem como para avaliar necessidade de profilaxia em pacientes com

eventos hemorrágicos recorrentes (JAMES *et al.*, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome de von Willebrand (DvW) exige uma abordagem sistemática que integre dados clínicos, laboratoriais e, em situações específicas, testes terapêuticos e genéticos. Representa um desafio na prática clínica, já que os níveis plasmáticos do fator de von Willebrand (VWF) sofrem influência de fatores biológicos como idade, gestação, estresse e grupo sanguíneo, podendo gerar resultados limitados ou falsamente normais (CONNELL *et al.*, 2021).

Na avaliação clínica, a história hemorrágica não pode ser ignorada; muitas vezes, ela é o primeiro e mais importante indício para suspeitar da doença. Episódios de epistaxe recorrente, menorragia, sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos e equimoses frequentes são manifestações típicas da doença. O uso de instrumentos padronizados, como o *Bleeding Assessment Tool* (ISTH-BAT), é recomendado, pois permite quantificar a gravidade e a frequência dos episódios, aumentando a precisão na seleção de pacientes candidatos à investigação laboratorial (CONNELL *et al.*, 2021; BOWMAN & JAMES, 2023).

Os exames laboratoriais iniciais incluem hemograma, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT). O aPTT costuma ser normal, mas pode prolongar-se quando há deficiência importante de FVIII. Ensaio de função plaquetária, como o PFA-100/200, podem sugerir disfunção, mas não são específicos para DvW e, portanto, não devem ser utilizados isoladamente para confirmar o diagnóstico (FAVALORO, 2023; REZENDE & FIGUEIREDO, 2021).

No painel diagnóstico específico mostra que a confirmação laboratorial da DvW baseia-

se em um conjunto mínimo de três testes: a dosagem do antígeno de VWF (VWF:Ag), a avaliação funcional do VWF (preferencialmente por ensaios de ligação ao GPIb, mais reprodutíveis que o tradicional VWF:RCO) e a atividade do fator VIII (FVIII:C). De acordo com as diretrizes internacionais, valores de VWF <0,30 UI/mL confirmam a presença da doença, independentemente de sintomas, enquanto níveis <0,50 UI/mL associados a história hemorrágica comprovada também são considerados diagnósticos (CONNELL *et al.*, 2021; BOWMAN & JAMES, 2023).

A subtipagem laboratorial não é apenas um detalhe burocrático; é essencial para orientar o manejo correto e garantir a escolha da melhor terapia. O VWF:CB e a análise de multímeros diferenciam os tipos 2A/2B, que apresentam perda de multímeros de alto peso molecular. O ensaio de ligação do VWF ao FVIII (VWF:F-VIIIB) é indispensável para a identificação do subtipo 2N, que pode simular hemofilia A. A dosagem do propeptídeo de VWF (VWFpp) pode ser utilizada para identificar fenótipos de depuração acelerada (tipo 1C) (FAVALORO, 2023; REZENDE & FIGUEIREDO, 2021).

O teste terapêutico e a genética também fazem parte do processo diagnóstico. O teste de resposta à desmopressina (DDAVP) é útil tanto no diagnóstico quanto na definição terapêutica, sobretudo nos casos de tipo 1 e em alguns subtipos 2A/2M. Além de confirmar o diagnóstico em alguns casos, o DDAVP permite avaliar previamente a resposta terapêutica, o que auxilia na escolha do tratamento mais seguro. No entanto, está contraindicado no tipo 2B, devido ao risco de trombocitopenia, e é ineficaz no tipo 3 (LOPES *et al.*, 2021). A análise genética não é mandatória, mas pode ser indicada em casos de dúvida diagnóstica, aconselhamento familiar ou para diferenciação de variantes específicas, como nos subtipos 2B e 2N (REZENDE & FI-

GUEIREDO, 2021; COSTA BRITO *et al.*, 2022).

No diagnóstico diferencial também deve ser lembrada a forma adquirida da Síndrome de von Willebrand, muitas vezes associada a doenças linfoproliferativas, autoimunes, neoplasias sólidas e valvopatias, como a síndrome de Heyde. Nesses casos, a ausência de história familiar e a identificação de uma doença de base são cruciais para o diagnóstico correto (BRUN *et al.*, 2024).

Tratamento

O tratamento inicial para a Doença de Von Willebrand (DvW) tipo 1, tipo 2 e tipo 3, é transmitir aos doentes medidas profiláticas que incluem aconselhamento de não ingestão de antiplaquetários e de anti-inflamatórios não esteroides porque interferem na cascata de coagulação. O tratamento terapêutico mais amplo é uso de concentrado de fatores de coagulação nos casos em que medida preventiva é necessária, principalmente, nos casos em que não há fator de Von Willbrand (FvW) e fator VIII de coagulação, no plasma do paciente, para ser estimulado por medicações como a Desmopressina (DDAVP), o que caracteriza a DvW tipo 3 (BELTRAN *et al.*, 2023).

A DvW 3 é o tipo mais grave na manifestação dos sintomas, por isso a terapia de reposição com concentrados de fator de Von Willebrand (FvW) purificado, isoladamente ou em combinação com o fator VIII é aconselhada para prevenção de longo prazo a fim de evitar sangramento nas articulações ou no sistema gastrointestinal. Porém, a prevenção contínua com esse tipo de tratamento ainda não se mostrou boa para a saúde de todo esse grupo específico, é necessário ter o requisito de sangramento grave e persistente no passado. É importante destacar que episódios de sangramentos excessivos não são rotineiros e que as fontes mais comuns de

sangramento na DvW são epistaxes, sangramentos na cavidade bucal, articular, gastrointestinal e nas mulheres sangramento vaginal mensal intenso (BELTRAN *et al.*, 2023).

Outra terapia é a Desmopressina (DDAVP), um antidiurético que tem a capacidade de estimular a produção proteínas que recobrem as plaquetas suficientemente, quando a coagulação for ativada. No entanto, o uso dessa terapia exige uma expressão mínima dos fatores de coagulação, pelo doente, para que a profilaxia, com a intenção de reduzir a perda de sangue durante operações cirúrgicas menores, por exemplo, seja efetiva. A evidência é que a terapêutica para a DvW tipo 1 é a DDAVP e se percebeu que pacientes que receberam dose mais alta sangraram seis vezes menos durante a cirurgia, quando comparados com pacientes que receberam dose mais baixa (BELTRAN *et al.*, 2023). O estabelecimento de um padrão de doses é controverso, considerando que a resposta ao medicamento diminui depois de 3 a 4 dias de reposição, o que pode limitar seu uso em cirurgias de grande risco de sangramento (MIESBACH, 2020). Contatou-se ainda que há um encurtamento no tempo de coagulação quando a DDAVP é associada ao tromboxano, pois este consegue manter por mais tempo o coágulo viável, apesar desse antifibrinolítico não alterar a concentração de fatores de coagulação (BELTRAN *et al.*, 2023).

O tratamento da DvW centra-se na reposição do FvW ausente no caso da DvW tipo 3 e reposição do FvW deficitário no tipo 1. No caso da DvW tipo 2B, entretanto, é necessário a substituição do FvW defeituoso, por tanto, a DDAVP é contraindicada, uma vez que estimula o aumento na quantidade de FvW com formato alterado que desequilibra a hemostasia primária. Assim, a terapia de sangramento e a profilaxia cirúrgica para esse tipo 2B é a terapia de reposição com concentrado de fator de coagula-

ção. Os outros tipos de DvW que envolvem a qualidade do FvW que são DvW tipo 2A, 2M e 2N, precisam avaliar a responsividade a DDAVP, o nível plasmático mínimo de FvW e a situação clínica de cada paciente, para definir se a monoterapia com a DDAVP é uma profilaxia segura (LOPES *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A Síndrome de von Willebrand é uma doença hematológica que se destaca como a coagulopatia hereditária de maior prevalência; é caracterizada por apresentações clínicas heterogêneas que variam desde sangramentos leves até

episódios graves. O diagnóstico precoce e a adequada classificação são essenciais para definir o manejo terapêutico, que deve ser individualizado de acordo com o subtipo e a gravidade da doença. As principais opções terapêuticas incluem desmopressina, concentrados de fator de von Willebrand, fator VIII e antifibrinolíticos, adaptadas ao contexto clínico de cada paciente. A padronização de protocolos diagnósticos, aliada ao acompanhamento contínuo, é fundamental para reduzir complicações, otimizar o prognóstico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, F. T. Doença de von Willebrand e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 57, n. 1, p. 82-89, 2007. DOI: 10.1590/S0034-70942007000100010.
- BELTRAN, A. *et al.* Desmopressin as a treatment in patients with Von Willebrand disease: a systematic review. *Cureus*, v. 15, n. 8, p. e44310, 29 ago. 2023. doi:10.7759/cureus.44310.
- BHARATI, K. P. *et al.* Doença de Von Willebrand: Uma visão geral. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 73, n. 1, p. 7-16, Jan.-Feb. 2011. DOI: 10.4103/0250-474X.89751.
- BIGUZZI, E. *et al.* How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired bleeding disorders. *Blood*, v. 136, n. 10, p. 1125-1133, 2020. doi:10.1182/blood.2019003702.
- BOWMAN, M. *et al.* Diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Reviews*, v. 57, p. 101025, 2023. doi:10.1182/bloodadvances.2025016485.
- BRUN, S. *et al.* Enfermedad de von Willebrand adquirida en mieloma múltiple: a propósito de un caso. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, v. 9, n. 1, p. 50-55, 2024.
- BUDDE, *et al.* Diagnostic and therapeutic aspects of von Willebrand disease. *Hamostaseologie*, v. 28, n. 1-2, p. 47-54, 2008.
- CASTAMAN, G. *et al.* Type 2B von Willebrand disease: A matter of plasma plus platelet abnormality. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 42, n. 5, p. 478-482, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1579638.
- CHORNENKI, N. L. J. *et al.* Vascular abnormalities in patients with von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 19, n. 9, p. 2151-2160, 2021. doi:10.1111/jth.15410.
- CONNELL, N. T. *et al.* Guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*, v. 5, n. 1, p. 301-325, 2021. doi:10.1182/bloodadvances.2020003264.
- COSTA BRITO, D. *et al.* Doença de von Willebrand: enfoque no diagnóstico laboratorial. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, e37111537115, 2022.
- CROSSETTE-THAMBIAM, C. *et al.* von Willebrand disease and angiodysplasia: a wider view. *Gastroenterology*, v. 110, n. 3, p. 588-595, 2025. doi:10.3324/haematol.2024.285244.
- FAVALORO, E. J. Classification of von Willebrand disease in the context of modern assays. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, v. 4, n. 5, p. 744-751, 2020. DOI: 10.1002/rth2.12364.
- FAVALORO, E. J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease in the age of advanced von Willebrand factor assays. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 49, n. 1, p. 24-40, 2023.
- FRANCHINI, M. *et al.* Acquired von Willebrand syndrome: clinical features and management. *Haemophilia*, v. 105, n. 8, 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>.
- GADISSEUR, A. *et al.* Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. *Acta Haematologica*, v. 121, n. 2-3, p. 102-112, 2009. DOI: 10.1159/000187859.
- GOLTSTEIN, L. C. M. J. *et al.* Effectiveness of aortic valve replacement in Heyde syndrome. *JAMA Network Open*, v. 44, n. 33, p. 3168-3177, 2023. doi:10.1093/eurheartj/ehad340.
- JAMES, P. D. *et al.* ASH/ISTH/NHF/WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*, v. 5, n. 1, p. 280-300, 2021. doi:10.1182/bloodadvances.2020003265.
- LAFFAN, M. *et al.* von Willebrand disease: diagnosis and treatment. *Blood Reviews / Lancet Haematology*, v. 27, Suppl 3, p. 66-74, 2021. doi:10.1111/hae.14050.

LOPES, *et al.* Doença de Von Willebrand: entendendo e enfrentando os desafios hematológicos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 7, n. 1, [s. d.]. DOI: 10.34119/bjhrv7n1-201.

LOPES, *et al.* Desmopressin acetate use in von Willebrand's disease: a practical overview. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 2, p. 234-240, 2021.

MIESBACH, W. Perioperative management for patients with von Willebrand disease: defining the optimal approach. *European Journal of Haematology*, v. 105, n. 4, p. 365–377, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ejh.13462>.

PORKOWSKA, K.; CEGLAREK, B. Clinical significance of slightly reduced von Willebrand factor activity. *Polish Archives of Internal Medicine*, v. 130, n. 3, p. 225-231, 2020. DOI: 10.20452/pamw.15162.

REZENDE, B. M.; FIGUEIREDO, A. M. Diagnóstico laboratorial da doença de von Willebrand: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 40, n. 2, p. 123-135, 2021.

SADLER, J. E. *et al.* A revised classification of von Willebrand disease. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 71, n. 4, p. 520-525, 1994. DOI: 10.1055/s-0038-1642403.

THEIS, S. R. *et al.* Heyde syndrome (aortic stenosis, GI bleeding, acquired vWD). *StatPearls*, 2023.

VAN GALEN, K. P. M. *et al.* Long-term impact of joint bleeds in von Willebrand disease. *Haematologica*, v. 102, n. 9, p. 1486-1493, 2017. doi:10.3324/haematol.2017.168617.

VAN LEEUWEN, F. H. P. *et al.* Detecting low blood concentrations in joints using T1 and T2 MRI: implications for haemarthrosis and joint imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 5, n. 1, p. 51, 2021. doi: 10.1186/s41747-021-00251-z.

WEYAND, A. C. *et al.* Von Willebrand disease: current status of diagnosis and management. *Haematologica*, v. 35, n. 6, p. 1085-1101, 2021. doi:10.1016/j.hoc.2021.07.004.

YADEGARI, H.; OLDENBURG, J. The current understanding of molecular pathogenesis of quantitative von Willebrand disease, types 1 and 3. *Hamostaseologie*, v. 40, n. 1, p. 105–118, 2020. DOI: 10.1055/s-0039-3400260.