

9 DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Jorge Antônio Braun Rizkalla

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema09>

DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DA COAGULAÇÃO

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Têm como característica comum a redução da formação da trombina, fator essencial para a coagulação do sangue. Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes no nascimento ou diagnosticados ocasionalmente. No entanto, as coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si (BRASIL, 2006).

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Von Willebrand é o distúrbio hemorrágico mais comum. Afeta aproximadamente 1% da população, porém apenas 1% desse percentual é considerado sintomático. A desordem possui um padrão autossômico dominante (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

O fator de Von Willebrand é um conjunto de multímeros circulantes fundamentais para a formação da hemostasia primária ao vincular plaquetas aos sítios de lesão endotelial. Também é responsável pelo transporte do Fator VIII e, conseqüentemente, pela proteção dele contra os efeitos de enzimas degradadoras (RICK, 2019b; MOAKE *et al.*, 1986).

A base da doença é a alteração na quantidade ou na qualidade do fator de Von Willebrand sérico, de forma a promover um *deficit* da hemostasia primária. Esse fato é proveniente do alto grau de polimorfismo genético que envolve o gene do fator de Von Willebrand (HOFFBRAND; MOSS, 2013; MOAKE *et al.*, 1986; NICHOLS *et al.*, 2008).

A doença pode ser dividida em três tipos, conforme abaixo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006):

- Tipo 1 (Quantitativa): é o mais comum, responsável por 75% dos casos. O defeito é quantitativo e o grau de sangramento varia de leve a severo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);
- Tipo 2A (Qualitativa): corresponde a 10 a 15% dos pacientes. Observa-se uma diminuição dos multímeros de alto peso molecular do fator de Von Willebrand e uma alteração genética na síntese de seus dímeros e multímeros. O defeito é qualitativo e a gravidade hemorrágica varia de moderada à severa (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a.; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);
- Tipo 2B (Qualitativa): descreve 5% dos casos. Os multímeros de alto peso se ligam exageradamente às plaquetas e esses pequenos agregados plaquetários são rapidamente depurados na circulação.

Dessa forma, podem ocorrer trombocitopenia e risco moderado de sangramento (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 2M (Qualitativa): distúrbio raro. Ocorre diminuição da ligação do fator com a glicoproteína 1b e assim gera diminuição da adesão plaquetária. Risco de sangramento moderado a severo (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 2N (Qualitativa): uma desordem rara e semelhante à hemofilia A. Nesse tipo, a ligação com o fator VIII está prejudicada, o que expõe o fator à ação de enzimas proteolíticas e à sua diminuição sérica (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006);

- Tipo 3 (Quantitativa completa): com uma estimativa de um caso por milhão de pessoas. Esse tipo decorre da produção tão gravemente reduzida do fator, que pode ser laboratorialmente indetectável. A superfície das mucosas e dos tecidos moles sofre hemorragias com muita facilidade (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; RODEGHIERO *et al.*, 1987; SADLER, 1998; SADLER *et al.*, 2006).

QUADRO CLÍNICO

Apesar de ser uma doença relativamente comum, apenas uma fração dos portadores procura atendimento médico. Isso porque geralmente a doença é na forma leve, ou seja, sem sangramentos espontâneos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

Pacientes portadores desse distúrbio podem se tornar sintomáticos em qualquer idade e, muitas vezes, são diagnosticados após pe-

quenos procedimentos invasivos, como extração dentária, por exemplo (RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

As manifestações em si são geralmente inespecíficas e corroboram a ideia de desordem plaquetária: hemorragias fáceis, equimoses, sangramentos em mucosas (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; LAK; PEYVANDI; MANNUCCI, 2010).

Os achados laboratoriais demonstram um Tempo de Sangramento prolongado e um Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (PTTa) alargado (nos casos de diminuição do fator VIII). Apesar disso, esses testes podem estar normais nas formas leves da doença (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a; ENAYAT *et al.*, 2006).

DIAGNÓSTICO

É baseado na história familiar e nos achados laboratoriais (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a, 2019b). Uma anamnese detalhada pode identificar epistaxe prolongada na infância, fluxo menstrual acima da média e sangramento gastrointestinal (inclusive após o uso de aspirina) em casos moderados a graves da doença. Devido à sua característica claramente hereditária, o clínico deve indagar sobre episódios semelhantes com familiares (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a).

Três testes laboratoriais são indicados para a confirmação da hipótese diagnóstica:

- Níveis séricos do antígeno do fator de Von Willebrand (alteração quantitativa);
- Atividade do fator de Von Willebrand (Teste de Ristocetina) (alteração quantitativa e qualitativa);

- Atividade do fator VIII (alteração quantitativa secundária ao decréscimo do Fator de Von Willebrand) (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RICK, 2019a).

A Ristocetina é um antibiótico indutor de agregação plaquetária que utiliza o fator de Von Willebrand para isso (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Outros testes, como eletroforese dos multímeros de Von Willebrand, conseguem identificar características dos subtipos dois da doença (RICK, 2019a).

TRATAMENTO

Medidas de prevenção a acidentes devem ser expostas ao paciente e orientações quanto ao uso de antiagregantes plaquetários são de suma importância (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

Há indicação de profilaxia primária nos pacientes com a doença tipo 1 em casos de procedimentos invasivos. Deve-se utilizar Desmopressina, um antidiurético análogo da Vasopressina, com propriedades pró-liberação do fator de Von Willebrand armazenado em tecidos endoteliais, independentemente da via (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

Em situações de sangramento sério ou de tratamento pós-cirúrgico prolongado, é indicada a terapia de reposição de concentrados do fator de Von Willebrand. Crioprecipitados não são recomendados devido ao risco de transmissão viral (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987; POMPER *et al.*, 2003).

Existem pesquisas indicando que a reposição estrogênica em mulheres pós-menopausa com a forma branda da doença proporcio-

na uma melhora significativa da hemostasia primária, pois o estrogênio atua como estimulante da síntese do fator de Von Willebrand (HOFFBRAND; MOSS, 2013; RODEGHIERO *et al.*, 1987).

HEMOFILIAS A E B

DEFINIÇÃO

Hemofilias são distúrbios de coagulação hereditários, consistindo na ausência ou no baixo nível plasmático do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

EPIDEMIOLOGIA

São distúrbios com predomínio no sexo masculino, pois estão relacionados ao cromossomo X. Também são doenças semelhantes, já que os genes alterados estão muito próximos e no mesmo braço longo cromossômico (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

A hemofilia A é o tipo de distúrbio mais comum dos fatores de coagulação (1/10.000), enquanto que o tipo B é incomum (1/100.000). Grande parte dos casos tipo A (70%) são graves, ao contrário do tipo B, cuja severidade ocorre em aproximadamente 35% dos casos (BRASIL, 2006; HOOTS; SHAPIRO, 2019a; CARCAO, 2012).

QUADRO CLÍNICO

Independentemente do tipo de hemofilia, a severidade das manifestações clínicas é baseada no grau de atividade do fator de coagulação em questão. Os achados costumam ocorrer em pré-escolares que estão em fase de deambulação e geram hemartroses, principalmente

nos joelhos, pois a hemofilia A é a mais comum e, geralmente, severa (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Grau menor que 1% da atividade normal gera manifestações severas, como deformidades nas articulações desde a infância, sangramento espontâneo em articulações, músculos e órgãos desde o início da vida (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Com atividade entre 1-5% do normal, ocorrem sangramentos após pequenos traumatismos, mas menos comumente espontâneos (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013). Acima de 5% é considerada hemofilia leve, com sangramento após procedimentos invasivos e traumatismo moderado (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DIAGNÓSTICO

Por ser uma deficiência na via intrínseca da coagulação, significa que o Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (PTTa) está alargado, as dosagens coagulométricas do fator VIII (Hemofilia A) e fator IX (no caso de Hemofilia B) estão baixas e os demais testes de hemostasia sem alterações (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

Gestantes portadoras do cromossomo X hemofílico devem fazer acompanhamento pré-natal específico (biópsia coriônica ou aspiração com agulha guiada por ultrassom) para a detecção precoce da doença no neonato, evitando, assim, complicações no momento do parto (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019a).

TRATAMENTO

O tratamento varia conforme o tipo de hemofilia (BRASIL, 2006). No tipo A, antigamente, eram administradas bolsas de crioprecipitado,

mas muitas bolsas eram necessárias e isso aumentava a transmissão de infecções (hepatite A, B, C e HIV). Atualmente, o tratamento de reposição com fator VIII purificado ou recombinante está indicado como forma profilática ou por demanda de situações como procedimentos invasivos. O uso de Desmopressina na forma branda da doença gera bons resultados (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

O tipo B era tratado com plasma fresco congelado (o crioprecipitado não possui fator IX), mas opções terapêuticas melhores surgiram com o fator IX purificado e o fator IX recombinante. A utilização de Desmopressina não é então indicada, pois, ao contrário do fator VIII, o fator IX não possui sítios de armazenamento no corpo (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

A grande dificuldade com relação ao tratamento é o seu custo elevado e o risco de infecções e trombose devido aos acessos venosos recorrentes. De acordo com o *Guideline* de 2012 da Federação Mundial de Hemofilia, a profilaxia primária está indicada nos casos de atividade do fator < 1% tanto no tipo A quanto no tipo B. Os demais casos são individualizados (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b; OLDENBURG, 2015; OURNEYCAKE, 2001; LJUNG, 2007).

A higiene dentária é recomendada para evitar a necessidade de extrações e sangramentos gengivais. Os pacientes devem ser encorajados a fazer atividades físicas apropriadas, pois elas ajudam a diminuir o risco cardiovascular, a aumentar a densidade óssea e o desenvolvimento muscular, resultando, assim, na redução de danos articulares (HOOTS; SHAPIRO, 2019b; WITTMER; MULDER, 2007). Alguns medicamentos devem ser evitados, como AINES, Aspirina e anticoagulantes. Dores locais devem ser tratadas com Acetaminofeno, Codeína e imobilização (HOFFBRAND; MOSS, 2013; HOOTS; SHAPIRO, 2019b).

Os demais distúrbios da coagulação são muito raros, geralmente de herança autossômica recessiva, com exceção da hemofilia C, cujos casos heterozigotos apresentam manifestações clínicas (BRASIL, 2006; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

DEFICIÊNCIA DO FATOR XI (HEMOFILIA C)

A deficiência do fator XI é um distúrbio incomum em pessoas não judias. Estima-se um caso por 1.000.000 de pessoas. A fenotipagem clínica desse distúrbio é heterogênea e não há uma correlação segura entre o nível sérico do fator XI e o nível de sangramento. Ao contrário das hemofilias A e B, um grau de funcionamento inferior a 15% não gera sangramento espontâneo nem hemartroses ou hematomas, mas continua exposto ao risco de sangramento anormal em traumas e cirurgias (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014). Por meio do teste de atividade do Fator XI, pode-se categorizar o grau da deficiência em severa (atividade < 15%) ou parcial (atividade < 20 a 70%). O teste de Tempo de Tromboplastina Parcialmente ativada (TTPa) prolongado auxilia o diagnóstico nos casos severos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014).

Os portadores dessa deficiência não necessitam de profilaxia diária. Em procedimentos invasivos com baixo grau de sangramento, pode ser empregado um antifibrinolítico, enquanto que em procedimentos com risco de sangramento elevado pode ser empregada a infusão de plasma fresco congelado profilático (HOFFBRAND; MOSS, 2013; BERUBÉ, 2019; MUMFORD *et al.*, 2014).

DEFICIÊNCIA DO FATOR XIII (FATOR ESTABILIZADOR DA FIBRINA)

Esse distúrbio acomete aproximadamente uma pessoa a cada dois milhões, geralmente descendentes de povos do oriente médio. O sangramento anormal é visto desde o nascimento, com o coto do cordão umbilical. A cicatrização de feridas é prejudicada, ocorrendo hemorragia espontânea e sucessivas perdas gestacionais. A severidade do sangramento está diretamente relacionada com o nível plasmático do fator XIII. Hemorragia intracraniana é observada em aproximadamente 1/3 dos pacientes (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002). A terapia profilática é indicada quando a atividade do fator for menor ou igual a 05%, preferencialmente com plasma fresco congelado a cada três semanas (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002).

DISTÚRBO ADQUIRIDO DA COAGULAÇÃO

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

A importância hematológica da vitamina K decorre do seu papel essencial de ativar os fatores de coagulação VII, IX e X, além dos anticoagulantes naturais, as proteínas C e S (MUMFORD *et al.*, 2014; MANNUCCI, 2004; PEYVANDI *et al.*, 2002; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

São várias as causas de deficiência dessa vitamina. Por ela ser lipossolúvel, sua absorção é prejudicada em patologias que envolvem a absorção de gordura, como fibrose cística, distúrbios das vias biliares, doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca e falência hepática. Antibióticos, principalmente Cefalosporinas de 2ª e 3ª gerações, podem causar *deficit* dessa vitamina ao reduzirem a flora intestinal ou atuarem diretamente no fígado ao inibirem a função da enzima vitami-

na K redutase que a recicla. Estados de hipervitaminose A e E podem predispor ao estado deficitário de vitamina K (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019; CUSHMAN *et al.*, 2001).

Quando a desordem ocorre desde o nascimento, é denominada doença hemorrágica do recém-nascido e pode estar associada à imaturidade hepática, ao aleitamento materno precário ou à flora intestinal reduzida. Nas demais faixas etárias, a deficiência pode estar associada a quadros ictericos e a distúrbios pancreáticos (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019; CUSHMAN *et al.*, 2001).

As manifestações hemorrágicas são variáveis, como sangramento de mucosas, hematúria, melena e pequenos focos hemorrágicos, sendo importante na anamnese identificar o uso de antibióticos, cumarínicos e sintomas gastrointestinais. Os exames laboratoriais apresentam TP alargado, pois o fator VII tem a meia vida curta e o PTTa em menor escala (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

O tratamento é baseado na reposição de vitamina K parenteral ou de plasma fresco congelado em casos de urgência hemorrágica (HOFFBRAND; MOSS, 2013; PAZIRANDEH; BURNS, 2019).

REFERÊNCIAS

BERUBÉ, C. **Factor XI (eleven) deficiency**. Atualizado em 20 de setembro de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/factor-xi-eleven-deficiency>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.

CARCAO, M. The Diagnosis and Management of Congenital Hemophilia. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, [s.l.], v. 38, n. 07, p. 727-734, 25 set. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326786>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

CUSHMAN, M. *et al.* The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 112, n. 3, p. 572-577, mar. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02635.x>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

ENAYAT, M. S. *et al.* Distinguishing between type 2B and pseudo-von Willebrand disease and its clinical importance. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 133, n. 6, p. 664-666, jun. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06078.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HOOTS, W. K.; SHAPIRO, A. D. **Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia**. Atualizado em 27 de setembro de 2019a. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

HOOTS, W. K.; SHAPIRO, A. D. **Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis**. Atualizado em 15 de outubro de 2019b. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

LAK, M.; PEYVANDI, F.; MANNUCCI, P. M. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 111, n. 4, p. 1236-1239, dez. 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02507.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

LJUNG, R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v.

138, n. 5, p. 580-586, set. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06703.x>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

MANNUCCI, P. M. Recessively inherited coagulation disorders. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 5, p. 1243-1252, 1 set. 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-02-0595>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

MOAKE, J. L. *et al.* Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. **Journal of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 78, n. 6, p. 1456-1461, dez. 1986. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci112736>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

MUMFORD, A. D. *et al.* Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. **British Journal of Haematology**, [s.l.], v. 167, n. 3, p. 304-326, 6 ago. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13058>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

NICHOLS, W. L. *et al.* Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). **Haemophilia**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 171-232, mar. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x>>. Acesso em: 08 ago. 2018.

OLDENBURG, J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. **Blood**, [s.l.], v. 125, n. 13, p. 2038-2044, 23 fev. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-528414>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

OURNEYCAKE, J. M. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. **Blood**, [s.l.], v. 98, n. 6, p. 1727-1731, 15 set. 2001. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1727>>. Acesso em: 12 ago. 2018.

PAZIRANDEH, S.; BURNS, D. L. **Overview of vitamin K.** Atualizado em 8 de abril de 2019. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-k?>>. Acesso em: 16 ago. 2018.

PEYVANDI, F. *et al.* Rare coagulation deficiencies. **Haemophilia**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 308-321, maio 2002. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00633.x>>. Acesso em: 14 ago. 2018.

POMPER, G. J. *et al.* Management of severe VWD with cryoprecipitate collected by repeated apheresis of a single dedicated donor. **Transfusion**, [s.l.], v. 43, n. 11, p. 1514-1521, nov. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00550.x>>. Acesso em: 09 ago. 2018.

RICK, M. E. **Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease.** Atualizado em 14 de outubro de 2019a. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-von-willebrand-disease>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

RICK, M. E. **Treatment of von Willebrand disease.** Atualizado em 31 de outubro de 2019b. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-von-willebrand-disease>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

RODEGHIERO, F. *et al.* Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. **Blood**, v. 69, n. 2, p. 454-459, fev. 1987. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/69/2/454>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

SADLER, J. E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. **Annual Review of Biochemistry**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 395-424, jun. 1998. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.395>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

SADLER, J. E. *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von

Willebrand Factor. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [s.l.], v. 4, n. 10, p. 2103-2114, out. 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

WITTMEIER, K.; MULDER, K. Enhancing lifestyle for individuals with haemophilia through physical activity and exercise: the role of physiotherapy. **Haemophilia**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 31-37, set. 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01504.x>>. Acesso em: 12 ago. 2018.