

Caracterização e construção de genogramas com o recurso eletrônico “Álbum de Família” das famílias com Doença de von Willebrand¹

Characterization and construction of genograms with the electronic "Family Album" of families with von Willebrand Disease

André Iglesias Brandao²

Rinaig Yanniz Mendes de Carvalho³

Maria Sueli da Silva Namen Lopes⁴

Stela Brener Vertchenko³

Cibele Velloso-Rodrigues⁵

DOI: <https://doi.org/10.34019/2179-3700.2018.v18.29833>

Resumo

A atividade diminuída ou anormal do Fator de von Willebrand (FVW) resulta na coagulopatia doença de von Willebrand (DVW), um distúrbio hemorrágico hereditário comum e complexo. A pesquisa tratou-se de um estudo investigativo no qual foram avaliados dados demográficos, história familiar, clínicos e laboratoriais a partir de registros médicos e entrevistas de pacientes cadastrados com DVW em dois Hemocentros do Estado de Minas Gerais. O estudo envolveu 253 participantes, sendo 51,0% do gênero feminino. O sintoma hemorrágico mais comum em ambos os sexos foi epistaxe e, entre as mulheres, a menorragia. Alguns pacientes pertenciam a grupos familiares que foram agrupados em 84 famílias. Com a história familiar foram desenhados genogramas e realizadas análises laboratoriais para reclassificação do tipo da DVW em alguns casos.

Palavras-chave: Doença de von Willebrand. Coagulopatia. Fator de von Willebrand. Genograma. Heredograma.

Abstract

Diminished or abnormal von Willebrand Factor (VWF) activity results in von Willebrand Disease (VWD), a common and complex hereditary bleeding disorder. This was an investigative study in which demographic, family history, clinical and laboratory data were analyzed from medical records and interviews of patients registered with VWD in two Hemocentros of the State of Minas Gerais. The study involved 253 participants, of which 51,0% were female. The most common hemorrhagic symptom in both sexes was epistaxis and, among women, menorrhagia. Some patients belonged to family groups that were grouped in 84 families. With the family history genograms were drawn and laboratory tests were performed to reclassify the VWD type in some cases.

¹ Trabalho premiado no Seminário de Iniciação Científica da UFJF de 2014.

² BIC - Edital IV INSTALAÇÃO DE DOUTORES/2014 - PROPP-UFJF.

³ Projeto de Extensão 2013-2014 - PROEX UFJF.

⁴ Fundação Hemominas.

⁵ Instituto de Ciências da Vida – UFJF – campus Governador Valadares.



Keywords: von Willebrand Disease. Coagulopathy. Hemostasis. von Willebrand Factor. Genogram.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de von Willebrand (DVW) consiste numa coagulopatia, na maioria dos casos hereditária autossômica, causada por defeitos qualitativos ou quantitativos do Fator de von Willebrand (FVW) (LILICAPRI, 2013). A DVW é a coagulopatia mais comum nas populações humanas com prevalência que pode alcançar 1:1.000 afetados (BOWMAN *et al.*, 2010). Os sintomas mais comuns da DVW são sangramento mucocutâneo, hematomas e sangramento após trauma ou cirurgia (HEIDRA *et al.*, 2017). Embora a DVW se manifeste em homens e mulheres, as mulheres são mais propensas a apresentar sintomas de DVW devido ao aumento do sangramento causado durante os períodos menstruais, durante a gravidez e após o parto (REYNEN; JAMES, 2016)

O gene *FVW* no cromossomo 12p13.31 (GINSBURG *et al.*, 1985) codifica uma glicoproteína de alto peso molecular que tem função essencial nas fases iniciais da hemostasia por promover a adesão plaquetária em condições de danos vasculares (RUGGERI, 2001) e subsequente agregação plaquetária (SIXMA *et al.* 1977). O FVW circula no plasma de forma globular e inativa. Quando ocorre dano vascular, o FVW liga-se ao colágeno subendotelial vascular exposto e se ativa (HUIZINGA *et al.*, 2002). Como o FVW é também o transportador e estabilizador do Fator VIII (FVIII) no plasma, a deficiência de FVW acarreta prejuízo tanto na fase primária da hemostasia como na coagulação sanguínea. O FVW forma um complexo FVW-FVIII por ligação não covalente que protege o FVIII da degradação pela proteína C ativada, e direciona o FVIII aos sítios de agregado plaquetário e subsequente formação de coágulo (KOPPELMAN *et al.*, 1994). Portanto, níveis reduzidos de FVW estão consequentemente associados com níveis baixos de FVIII circulante (MAZURIER, 1990), explicando os baixos níveis de FVIII observados em pacientes com DVW e a confusão inicial na distinção entre a hemofilia A e a DVW.

De acordo com a classificação da International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardisation Committee on VWF (ISTH SSC on VWF) há três tipos primários da doença (tipo 1, 2 e 3) com um total de seis subgrupos, uma vez que o tipo 2 (MIM 613554) é subdividido em quatro subtipos 2A, 2B, 2M, 2N (SADLER *et al.*, 2006). Os tipos 1 e 3 da DVW são defeitos quantitativos com deficiência parcial do

FVW e com deficiência virtualmente completa do FVW, respectivamente. As variantes qualitativas caracterizam-se por defeitos na multimerização (DVW 2A), ligação espontânea de plaquetas (DVW 2B), defeitos na ligação do ligante com múltiplos intactos (DVW 2M) e defeitos na ligação do FVIII (DVW 2N) (SHARMA; FLOOD, 2017). A DVW tipo 3 (MIM 277480) é a forma mais rara da doença, atingindo 1:1.000.000 de indivíduos (NICHOLS *et al.*, 2008). Estas seis formas da DVW correlacionam com importantes características clínicas e requerimentos terapêuticos (SADLER *et al.*, 2006).

A maioria dos casos de DVW tipo 1 (MIM193400), juntamente com os tipos 2A, 2B e 2M são herdados de maneira autossômica dominante, enquanto os tipos 2N, 3 e raras do tipo 1 e 2A são de herança autossômica recessiva (JAMES *et al.*, 2011). A complexidade e a plasticidade funcional do FVW aliadas à penetrância incompleta e variável e heterogeneidade clínica são fatores que levam às dificuldades no correto diagnóstico da DVW e seus subtipos. Além disto, defeitos no gene *FVW* podem nem sempre ser a única causa da doença, podendo haver genes modificadores, como por exemplo, o grupo sanguíneo ABO que afeta significativamente os níveis plasmáticos do FVW. Os níveis plasmáticos de FVW são aproximadamente 25% mais baixos em indivíduos com grupo sanguíneo O, quando comparados com indivíduos não O (CASTAMAN *et al.*, 2010). Nestes indivíduos, descreve-se uma depuração aumentada, possivelmente regulada pelos antígenos do grupo sanguíneo ABO nos oligossacarídeos ligados por N do FVW (GALLINARO *et al.*, 2008).

O diagnóstico da DVW se faz pelo levantamento da história de sintomas hemorrágicos, muitas vezes com história familiar ou diagnóstico de DVW, e teste laboratorial confirmatório (NICHOLS *et al.*, 2008). Para tanto é requerido uma série de procedimentos laboratoriais laboriosos e de alto custo, quase sempre não disponíveis nos hemocentros. As dificuldades podem surgir porque os fenótipos dos pacientes variam ao longo do tempo, as mutações do FVW podem ter efeitos complexos e certos testes laboratoriais são imprecisos. Portanto, a despeito de sua alta prevalência, o diagnóstico e o manejo ainda permanecem desafiadores e a fronteira entre o fenótipo normal e anormal não é facilmente definida (SHARMA; FLOOD, 2017).

Poucos são os serviços de saúde que disponibilizam testes de triagem ou especializados no diagnóstico e no monitoramento terapêutico dos indivíduos com DVW. Em geral, os registros médicos carecem de dados clínicos e/ou laboratoriais e/ou da história familiar (dados demográficos) que corroboram para o diagnóstico e orientação de

medidas terapêuticas. O genograma mostra graficamente a estrutura e o padrão de repetição das relações familiares (DITTERICH, 2005). O genograma permite uma leitura rápida e abrangente da organização familiar, facilitando a percepção do médico sobre a relação de um problema clínico com o contexto familiar, sendo uma ferramenta importante na orientação/aconselhamento genético (WENDT; CREPALDI, 2008).

Diante da carência de estudos envolvendo a DVW nos hemocentros, nossos objetivos foram: avaliar os registros médicos, selecionar famílias, construir genogramas e avaliar a classificação dos subtipos da doença em pacientes acompanhados nos hemocentros.

2 METODOLOGIA

O estudo foi retrospectivo e desenvolvido entre os anos de 2012 e 2014. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas. Todos os indivíduos cadastrados nos Hemocentros de Belo Horizonte e de Governador Valadares com DVW, hemofilia A ou Hemofilia B e que tiveram consulta clínica de rotina no período do estudo (2012-2014) foram convidados a participar e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Foram coletados dos prontuários os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos participantes e transferidos para um questionário estruturado. As características demográficas e clínicas do estudo foram: gênero, sintomas hemorrágicos (menorragia, hemorragia pós-parto, epistaxe, hemorragia cutânea, sangramento em cavidade oral, sangramento excessivo por extração dentária, ferimentos leves, sangramento gastrointestinal, hematomas musculares ou hemartrose, sangramento após cirurgia, anemia ferropriva). Com alguns participantes que compareceram à entrevista ou que tinham dados familiares no prontuário foi construída a história familiar e desenhado genogramas com o Recurso Eletrônico “Álbum de Família – Genograma”⁶. Os critérios de seleção dos casos familiares foram: apresentar dados no prontuário de três ou mais gerações; ter o nome de todos os membros; idade ou ano de nascimento; óbitos incluindo idade ou data em que ocorreu e a causa; doenças ou problemas significativos além da DVW.

Análise descritiva: foram avaliados os dados utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas. O ‘número de eventos dos sintomas hemorrágicos’ foi criado a partir da soma dos sucessos das seguintes

⁶ Ver: <http://albumdefamilia.nescon.medicina.ufmg.br/albumdefamilia/>.

características: hemorragia pós-parto, epistaxe, hemorragia cutânea, sangramento em cavidade oral, sangramento excessivo por extração dentária, ferimentos leves, sangramento gastrointestinal, hematomas musculares ou hemartrose, sangramento após cirurgia. Nas tabelas, n corresponde ao número de observações, n* corresponde aos dados sem informação, Dp a desvio padrão, mín a mínimo, máx a máximo, 1ºQ a 1º quartil e 3ºQ a 3º quartil. Todas as análises foram realizadas nos *softwares* R versão 2.7.1 e EpiInfo versão 6.04, ambos de domínio público. Foi considerado nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Características demográficas e clínicas

Os registros em prontuários nos permitiram traçar o perfil demográfico e de dados clínicos dos 253 participantes do estudo. Do total, 129 (51,0%) eram do gênero feminino. Entre os 183 pacientes submetidos à cirurgia, 51 (27,9%) passaram por cirurgia nas quais houve extração dentária, 44 (24,0%) passaram por outros tipos de cirurgia e 88 (48,1%) passaram por cirurgia dentária e outro tipo; não havia informação de cirurgias em 70 prontuários.

Em relação à frequência do número de eventos de sintomas hemorrágicos por gênero, nós constatamos que o gênero com maior frequência de sintomas hemorrágicos era o feminino. Avaliando as 129 mulheres presentes no estudo, observamos que 12 (9,3%) não apresentaram sintomas hemorrágicos, 89 (68,2%) apresentaram entre um e quatro sintomas e 29 (22,5%) apresentaram cinco sintomas ou mais. Já entre os 124 homens, observou-se que 17 (13,7%) não apresentaram sintomas hemorrágicos, 58 (46,8%) apresentaram entre um e dois sintomas e 49 (39,5%) apresentaram mais que três sintomas.

Na Tabela 1 estão descritos os sintomas hemorrágicos dos pacientes do estudo. Das 129 mulheres participantes, 79 (61,2%) sofreram menorragia e 29 (22,5%) sofreram hemorragia pós-parto. O sinal mais frequente nos indivíduos com DVW avaliados no estudo foi a epistaxe.

Tabela 1–Descrição dos sintomas hemorrágicos nos participantes do estudo

Características	Frequência			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Menorragia (gênero feminino)	79	61,2	50	38,8
Hemorragia pós-parto (gênero feminino)	29	22,5	100	77,5
Epistaxe	125	49,4	128	50,6
Hemorragia cutânea	67	26,5	186	73,5
Sangramento em cavidade oral	95	37,6	158	62,4
Sangramento excessivo/extração dentária	74	29,3	179	70,7
Hemorragia em Ferimentos Leves	49	19,4	204	80,6
Sangramento Gastrointestinal	39	15,4	214	84,6
Hematomas musculares ou hemartrose	37	14,6	216	85,4
Sangramento após cirurgia	50	19,8	203	80,2
Anemia Ferropriva	20	25,6	58	74,4

Fonte: dados da pesquisa.

n: nº de observações; n*: casos sem informação/não se aplica

A prevalência de menorragia foi o sintoma mais comum nas mulheres com DVW (61,2%), semelhante à observada em outros estudos que situaram entre 62 a 81% (DE WEE *et al.* 2011; KOUIDES *et al.*, 2000; RAGNI *et al.*, 2016).

3.2 Estudo da História familiar e desenho de genogramas

A partir dos dados clínicos e laboratoriais de pacientes cadastrados com DVW e de dados familiares informados nos prontuários ou pelos próprios pacientes, foram desenhados genogramas. Por agrupamento identificaram-se 84 famílias no Hemocentro de Belo Horizonte, onde havia mais de um membro com DVW, numa média de três membros afetados por família. Tais composições familiares envolvendo a DVW devem ser esperadas quando se concentram acompanhamento no mesmo Hemocentro dado que a doença tem, nas suas formas mais frequentes, padrão de herança autossômica dominante (JAMES; GOODEVE, 2011). Dessa forma, um parente afetado provavelmente tem um dos genitores afetados e várias gerações podem ter membros afetados. Em raros casos das formas com herança dominante pode ocorrer mutação nova e a penetrância da doença geralmente é completa (JAMES; GOODEVE, 2011).

Os genogramas desenhados foram incluídos nos respectivos prontuários dos pacientes. Pretendeu-se com isto atender ao que preconiza o Manual de prontuário de saúde da família da Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais.

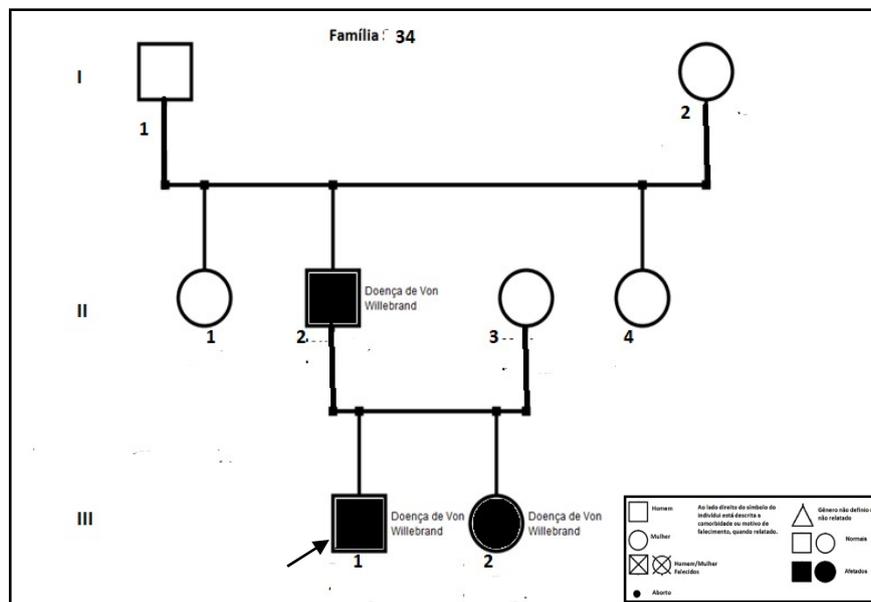
A análise descritiva das famílias mostrou que 112 (51,4%) eram homens e na data

do cadastro 17 (7,9%) tinham até três anos e 52 (24,2%) entre 20 e 26 anos. Baseado no fluxograma proposto pelo Manual de Diagnóstico e Tratamento da DVW de 2006, para 59 famílias (68,6%) os exames eram sugestivos de DVW tipo 1; em dez famílias (11,6%) houve suspeita de DVW subtipo 2A ou 2M; para seis famílias (7%) acrescidos de uma família (1,2%) os dados eram indicadores de DVW tipo 2B e outras cinco (5,8%) eram sugestivos de DVW tipo 3; e em cinco famílias (5,8%) não houve dados suficientes para a classificação.

Identificamos que em ao menos cinco famílias havia, além do membro cadastrado com DVW, outros parentes cadastrados com Hemofilia A. Provavelmente, nestes casos, embora seja possível haver duas diferentes mutações em locos gênicos distintos, a não disponibilidade de exame para o sítio de ligação do FVIII/FVW dificultou o diagnóstico diferencial com DVW 2N. A DVW tipo 2N é uma coagulopatia qualitativa da deficiência funcional do FVW que acarreta redução significativa da afinidade do FVW pelo FVIII. O tipo 2N da DVW é caracterizado por níveis normais de FVW:Ag e de FVW:Rco e estrutura multimérica normal, mas baixos níveis plasmáticos de FVIII (SADLER, 2006). Portanto, assemelha-se à Hemofilia A branda, mas com herança autossômica recessiva e não ligada ao X recessiva (NISHINO, *et al.* 1989; MAZURIER *et al.* 1990, SCHEPPENHEIM *et al.* 1996). Os baixos níveis do FVIII são causados pela diminuição da meia-vida deste fator, que não pode se ligar ao FVW como consequência da anormalidade intrínseca do FVW. O diagnóstico diferencial é necessário para orientação genética e para determinar tratamento mais adequado (SADLER, 1998; RODGERS *et al.*, 2002).

A Figura 1 ilustra o genograma de uma das famílias (família 34) avaliadas no estudo. O membro da família 34 de referência III.1 no genograma, o caso índice ou probando, foi cadastrado no Hemocentro de Belo Horizonte, em junho de 2001, com nove meses de idade, com história clínica de epistaxe de difícil controle.

Figura 1– Desenho do genograma da família 34 do estudo. Os membros afetados com Doença de von Willebrand II.2, II.1. e III.2 são representados com símbolo escuro. O caso índice ou probando é a criança do sexo masculino de referência III.7



Fonte: dados da pesquisa.

Estudo familiar mostrou que o pai do probando, membro II,2, então com 31 anos, informava passado de sangramento anormal após extração dentária, mas comportamento hemostático adequado em pós-operatório de cirurgia urológica (prostatectomia) e fraturas ósseas prévias. O médico pediatra sugeriu, a princípio, que o pai poderia ser portador de hemofilia A e os referenciaram à Fundação Hemominas. Na Tabela 2 estão dispostos os dados demográficos e os resultados de exames laboratoriais de triagem e confirmatórios da DVW, além da tipagem sanguínea em relação ao grupo sanguíneo ABO dos membros afetados da família 34. Os testes laboratoriais dessa criança se mostraram semelhantes aos familiares, coexistindo plaquetopenia e aglutinação plaquetária em presença de ristocetina 0,6 mg/mL. Exames laboratoriais de II.2 se mostraram compatíveis com subtipo DVW2B. A irmã III.2 do probando foi cadastrada no serviço em 2003, aos dois anos, com relato de cefalohematoma em região occipital ocorrido após queda.

⁷ Recurso Eletrônico “Álbum de Família – Genograma”, disponível em: <http://albumdefamilia.nescon.medicina.ufmg.br/albumdefamilia/>.

Tabela 2–Dados demográficos e dos Exames Laboratoriais da Família 34

Paciente	Sexo	FVIII: C	FVW: Rco	FVW :Ag	RIPA	Plaquetas	TTPA	TS	Protrombina	Grupo ABO
II.2.	M	49% 48%	27% 54%	71%	75,2% (0,6mg/mL) 81,8% (0,75mg/mL)	80.000 76.000	32''(26'') 40''(29'')	20'	12,7''/12'' 91%	O
III.1	M	81% 68%	35% 54%	42% 150%	ND	490.000 70.000	29''(26'') 36''(31'')	ND	15''/14,8'' 88%	ND
III.2	F	105% 100%	28%	102%	46,8% (0,6mg/mL) 33,2% (0,75mg/mL)	143.000 92.000	29''(31'')	ND	17''/14,8'' 74%	B

Fonte: Dados da Pesquisa.

FVIII:C – atividade do Fator VIII na cascata de coagulação; FVW:RCo- atividade do cofator de ristocetina; FVW:Ag – antígeno do FVW determinado por Imunoensaio; RIPA – Agregação plaquetária induzida por ristocetina; TTPA; Tempo de Protrombina Ativada TS: tempo de sangria.
ND: não determinado.

4 CONCLUSÃO

Nós avaliamos dados clínicos de pacientes e identificamos famílias permitindo o desenho do genogramas e a reclassificação da DVW em alguns casos. O genograma é uma ferramenta importante no aconselhamento genético da DVW e na triagem para testes diferenciais e conclusivos da DVW.

5 AGRADECIMENTOS

Nós agradecemos aos pacientes e familiares e aos servidores da Fundação Hemominas. Este trabalho foi desenvolvido com recursos financeiros MCT/CNPq/CT – SAÚDE –401962/2010-5, da MS/CNPq/FAPEMIG/SES – CDS APQ 03522-13; e a Bolsa de Iniciação científica foi obtida pelo Programa de Apoio à Instalação de Doutores/PROPP/UFJF/2013-2014; e a bolsa de extensão pela PROEX-UFJF/2013.

REFERÊNCIAS

BOWMAN, M.; HOPMAN, W.M.; RAPSON, D. LILLICRAP, D. JAMES, P. The prevalence of symptomatic von Willebrand disease in primary care practice. **J ThrombHaemost**, v. 8, n. 1, p.213-216, 2010.

CASTAMAN, G.; TOSETTO, A.; EIKENBOOM, J.C.; RODEGHIERO, F. Blood group significantly influences von Willebrand factor increase and half-life after desmopressin in von Willebrand disease Vicenza. **J ThrombHaemost.**, v. 8, n.9, p. 2078–2080, 2010.

DE WEE, E.M.; KNOL, H.M. MAUSER-BUNSCHOTEN, E.P.*et al.* Gynaecological and obstetric bleeding in moderate and severe von Willebrand disease. **Thromb Haemost.**

v.106, n.5, p. 885–892, 2011.

DITTERICH, R. G. O Trabalho com famílias realizado pelo cirurgião-dentista do Programa Saúde da Família (PSF) de Curitiba-PR. 79p. Monografia (Pós-graduação em Saúde Coletiva) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2005.

GALLINARO, L.; CATTINI, M.G.; SZTUKOWSKA, M.; PADRINI, R.; SARTORELLO, F.; PONTARA E. *et al.* A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. **Blood**. v. 111, n. 7, p.3540–3545, 2008.

GINSBURG, D.; HANDIN, R.I.; BONTHRON, D.T. *et al.* Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. **Science**, Washington, v. 21, p.1401-1406, Jun. 1985.

HEIJDRRA, J.M.; CNOSSEN, M.H.; LEEBEEK, F.W.G. Current and Emerging Options for the Management of Inherited von Willebrand Disease. **Drugs**, v.77, n. 14, p.1531-1547, 2017.

HUIZINGA, E.G.; TSUJI, S.; ROMIJN, R.A. *et al.* Structures of glycoprotein I α and its complex with von Willebrand factor A1 domain. **Science**, v. 297, n.5584, p.1176–1179, 2002.

INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS SCIENTIFIC AND STANDARDISATION COMMITTEE ON VWF. Disponível em: <http://www.vwf.group.shef.ac.uk/vwd.html>. Acesso em: 9 dez. 2018.

JAMES, P.D.; GOODEVE, A.C. von Willebrand disease. **Genet Med.**, v. 13, n.5, p.365-76. 2011.

KOPPELMAN, S.J.; KOEDAM, J.A.; VAN WIJNEN, M. *et al.* von Willebrand factor as a regulator of intrinsic factor X activation. **J Lab Clin Med.**, v.123, n.4, p. 585-93. Abril, 1994.

KOUIDES, P.A.; PHATAK, P.D.; BURKART, P. *et al.* Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. **Haemophilia**, v. 6, n.6, p.643–648, 2000.

LILLICAPRI, D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. **Blood**, v. 122, n. 23, p. 3735-40, 2013.

MAZURIER, C.; DIEVAL, J.; JORIEUX, S.; DELOBEL, J.; GOUDEMAND, M. *et al.* A new vWF defect in a patient with FVIII deficiency but with normal level and multimeric patterns of both plasma and platelet vWF: Characterization of abnormal vWF/FVIII interaction. **Blood**, v. 75, n. 44, p. 20-26, 1990.

MINAS GERAIS. Secretaria do Estado de Saúde. **Manual de prontuário de Saúde da Família**. 1. ed. p. 28. 2007. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/2876.pdf>.

MINAS GERAIS. Secretaria do Estado de Saúde. **Manual de prontuário de Saúde da Família**. 1. ed. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Álbum de Família - Genograma, Disponível em: <http://albumdefamilia.nescon.medicina.ufmg.br/albumdefamilia/>.

NICHOLS, W.L.; HULTIN, M.B.; JAMES, A.H. *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**, v.14, n. 2, p.171-232, 2008.

NISHINO, M.; GIRMA, J. P.; ROTHSCHILD, C. *et al.* New variant of von Willebrand disease with defective binding to factor VIII. **Blood**, v. 74, p. 1591-1599. 1989.

RAGNI, M.V.; MACHIN, N.; MALEC, L.M. *et al.* von Willebrand factor for menorrhagia: a survey and literature review. **Haemophilia**, v. 22, n.3, p.397-402, 2016.

REYNEN, E.; JAMES, P. von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. **SeminThrombHemost.**, New York, v.42, n.7, p. 717-723,out. 2016.

RODGERS, S. E.; LERDA, N. V. FAVALORO, E. J., *et al.* M. Identification of von Willebrand Disease Type 2N (Normandy) in Australia: A Cross-Laboratory Investigation Using Different Methods, **Am J ClinPathol.**, v.118, p. 269-276, 2002.

RUGGERI, Z.M. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. **Best Pract Res ClinHaematol.**, v. 14, n.2, p. 257-79, Jun. 2001.

SADLER, J.E.; BUDDE, U.; EIKENBOOM, J.C. *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. **J ThrombHaemost.** v. 4, n.10, p. 2103-14, out. 2006.

SADLER, J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. **Annu Rev Biochem.**, v. 67, p. 395-424,1998.

SCHNEPPENHEIM, R.; BUDDE, U.; KREY, S. *et al.* Results of screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected hemophilia A or von Willebrand disease type 1. **ThrombHaemost.**, v. 76, p. 598-602, 1996.

SHARMA, R.; FLOOD, V.H. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. **Blood**, Washington, DC, v. 130, n. 22, p. 2386-2391, nov. 2017.

SIXMA, J.J.; WESTER, J. The hemostatic plug. **Semin Hematol.**, v. 14, n. 3, p. 265-299, 1977.

WENDT, N. C.; CREPALDI, M. A. A Utilização do genograma como Instrumento de Coleta de Dados na Pesquisa Qualitativa. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 21, n. 2, p. 302-310, 2008.