



PAPEL DO FATOR VON WILLEBRAND (VWF) E DA PROTEASE ADAMTS-13 EM DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS E TROMBÓTICOS: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM NEONATOS COM DOENÇAS ONCOLÓGICAS

Role of von Willebrand Factor (vWF) and ADAMTS-13 Protease in Hemorrhagic and Thrombotic Disorders: Clinical Implications in Neonates with Oncological Diseases

RESUMO

O estudo investiga o papel do fator von Willebrand (vWF) e da protease ADAMTS-13 na hemostasia, com foco em neonatos com doenças oncológicas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados Scopus, ScienceDirect e Embase. Os resultados indicam que a interação entre vWF e ADAMTS-13 é essencial para o equilíbrio hemostático, sendo que sua desregulação pode levar a complicações hemorrágicas e trombóticas nesses pacientes. Em neonatos oncológicos, níveis elevados de vWF e redução da atividade de ADAMTS-13 aumentam o risco de trombose, especialmente sob condições inflamatórias ou tratamentos como quimioterapia. Além disso, estudos destacam a importância do monitoramento desses fatores para prevenir eventos adversos. Conclui-se que a compreensão dessa relação pode contribuir para estratégias terapêuticas mais eficazes, reduzindo complicações e melhorando o prognóstico de neonatos com câncer.

Jaydes Schultz Fuly

Graduando em Medicina, Faculdade Medicina Petrópolis – FMP

<https://orcid.org/0009-0001-8635-3856>

Marcos Roberto Fernandes

Graduado em Medicina, Pós-Graduado em Pedriatria, Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal - FACIMED

<https://orcid.org/0009-0002-6059-6427>

Rafaela de Souza Lopes

Graduada em Medicina, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

<https://orcid.org/0009-0008-4763-6678>

Nadyne Assef Athayde Mubarac

Pós-Graduada em Farmácia, Estácio do Amazonas

<https://orcid.org/0009-0002-5122-9537>

Ana Livia Ferreira Pissinatti

Graduada em Medicina, FMPFM

Júlia Muraro Marchetti

Graduada em Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS

<https://orcid.org/0009-0003-5576-0461>

Yana Queiroz Rodrigues

Graduada em Farmácia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Guilherme Dalla Chiesa

Graduando em Medicina, Universidade de Caxias do Sul - UCS

<https://orcid.org/0009-0007-1647-6395>

Hellen Lorrany Barbosa de Sousa

Graduada em Medicina, Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

<https://orcid.org/0009-0009-1702-4766>

Isadora Walber Machado

Graduada em Medicina, Universidade de Passo Fundo - UPF

<https://orcid.org/0000-0002-7692-7801>

Romaryo Mareco Alves de Sá

Graduado em Medicina, Unifsm

Maria Eduarda Pereira Riberto Fávero

Graduada em Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Caldas

<https://orcid.org/0009-0004-2144-349X>

PALAVRAS-CHAVES: Fator de von Willebrand; Neoplasias; Proteína ADAMTS13; Recém-Nascido; Trombose

**ABSTRACT*****Autor correspondente:****Jaydes Schultz Fuly**jaydessf@alu.unifase-rj.edu.br

Recebido em: [30/01/2025]

Publicado em: [30/01/2025]

The study investigates the role of von Willebrand factor (vWF) and the protease ADAMTS-13 in hemostasis, with a focus on neonates with oncological diseases. This is an integrative literature review carried out in the Scopus, ScienceDirect and Embase databases. The results indicate that the interaction between vWF and ADAMTS-13 is essential for hemostatic balance, and its deregulation can lead to hemorrhagic and thrombotic complications in these patients. In cancer neonates, high levels of vWF and reduced ADAMTS-13 activity increase the risk of thrombosis, especially under inflammatory conditions or treatments such as chemotherapy. In addition, studies highlight the importance of monitoring these factors to prevent adverse events. It is concluded that understanding this relationship may contribute to more effective therapeutic strategies, reducing complications and improving the prognosis of neonates with cancer.

KEYWORDS: von Willebrand Factor; Neoplasms; ADAMTS13 Protein; Infant, Newborn; Thrombosis

INTRODUÇÃO

O sistema hemostático desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade vascular e na prevenção de hemorragias excessivas. No entanto, uma disfunção nesse sistema pode levar ao desenvolvimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos, cujas implicações clínicas podem ser particularmente graves em populações vulneráveis, como neonatos com doenças oncológicas. Entre os componentes críticos da hemostasia, o fator von Willebrand (vWF) e a protease ADAMTS-13 têm se destacado devido à sua interação complexa



e ao impacto que podem exercer na coagulação e fibrinólise. Compreender como essas duas moléculas se relacionam e afetam a formação de trombos e hemorragias é crucial para o manejo de neonatos em tratamento oncológico ⁽¹⁾.

O vWF é uma glicoproteína essencial para a adesão das plaquetas ao local da lesão vascular e para a estabilização do fator VIII de coagulação. Sua função primária é promover a adesão plaquetária, sendo fundamental na formação do tampão plaquetário durante o processo de coagulação. Em contrapartida, a ADAMTS-13 é uma metaloprotease que regula a função do vWF, quebrando os multímeros de vWF, especialmente os de alto peso molecular, que são responsáveis pela formação de trombos excessivos. Essa interação entre vWF e ADAMTS-13 é crucial para o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, sendo seu desequilíbrio associado a várias condições patológicas, como a trombocitopenia e a trombose. ⁽²⁾

Nos neonatos com doenças oncológicas, as alterações no vWF e na ADAMTS-13 podem ter consequências clínicas significativas. Estes pacientes frequentemente enfrentam condições como leucemia, neuroblastoma e linfoma, nas quais o tratamento com quimioterapia e radioterapia pode induzir disfunções no sistema hemostático. A quimioterapia, por exemplo, pode afetar tanto a produção de plaquetas quanto a função do vWF, aumentando o risco de sangramentos ou trombose. Além disso, a alteração na atividade de ADAMTS-13 pode agravar esses distúrbios, levando a uma maior propensão à formação de trombos, com risco de complicações sérias, como trombose venosa profunda ou embolia pulmonar. ^(3,4)

Estudos clínicos têm mostrado que neonatos com câncer apresentam uma maior predisposição a distúrbios hemorrágicos e trombóticos, mas poucos examinam especificamente o papel do vWF e da ADAMTS-13 nessa população ^(2,5). Nesse contexto, o desequilíbrio entre esses dois fatores pode ser um fator subestimado no desenvolvimento de complicações trombóticas e hemorrágicas. Tais distúrbios exigem uma avaliação cuidadosa, uma vez que os sintomas podem ser difíceis de detectar em pacientes neonatais, e o diagnóstico precoce pode ser um fator determinante para o sucesso do tratamento.

É importante destacar que as implicações clínicas dos distúrbios relacionados ao vWF e à ADAMTS-13 em neonatos oncológicos vão além das complicações diretas no sistema hemostático. Essas condições podem interferir nas estratégias terapêuticas, modificando o curso do tratamento oncológico e a resposta ao mesmo. Por exemplo, o risco aumentado de sangramentos pode tornar a administração de medicamentos quimioterápicos mais arriscada,



exigindo ajustes terapêuticos, enquanto a trombose pode resultar em eventos adversos graves que comprometem a eficácia do tratamento e a recuperação do neonat.^(2,6)

A falta de informações detalhadas sobre as interações entre o vWF, a ADAMTS-13 e os distúrbios hemorrágicos e trombóticos em neonatos com câncer revela uma lacuna significativa na literatura médica. Embora se reconheça que os neonatos oncológicos têm um risco elevado de complicações relacionadas à hemostasia, a interação entre esses dois fatores moleculares ainda não é completamente compreendida. Isso implica em um desafio diagnóstico e terapêutico, uma vez que a abordagem clínica de tais distúrbios exige um conhecimento aprofundado de sua fisiopatologia.⁽²⁾

Portanto, o objetivo deste estudo é investigar o papel do fator von Willebrand (vWF) e da protease ADAMTS-13 no desenvolvimento de distúrbios hemorrágicos e trombóticos em neonatos com doenças oncológicas. Além disso, busca-se explorar as implicações clínicas desses distúrbios, analisando sua relação com as complicações associadas ao tratamento oncológico e os impactos na gestão desses pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, utilizando uma abordagem analítica que proporciona uma visão ampla sobre um tema ou questão específica, com base em um rigoroso processo metodológico. Esse método também permite identificar lacunas, que podem, posteriormente, impulsionar a realização de investigações futuras.⁽⁷⁾

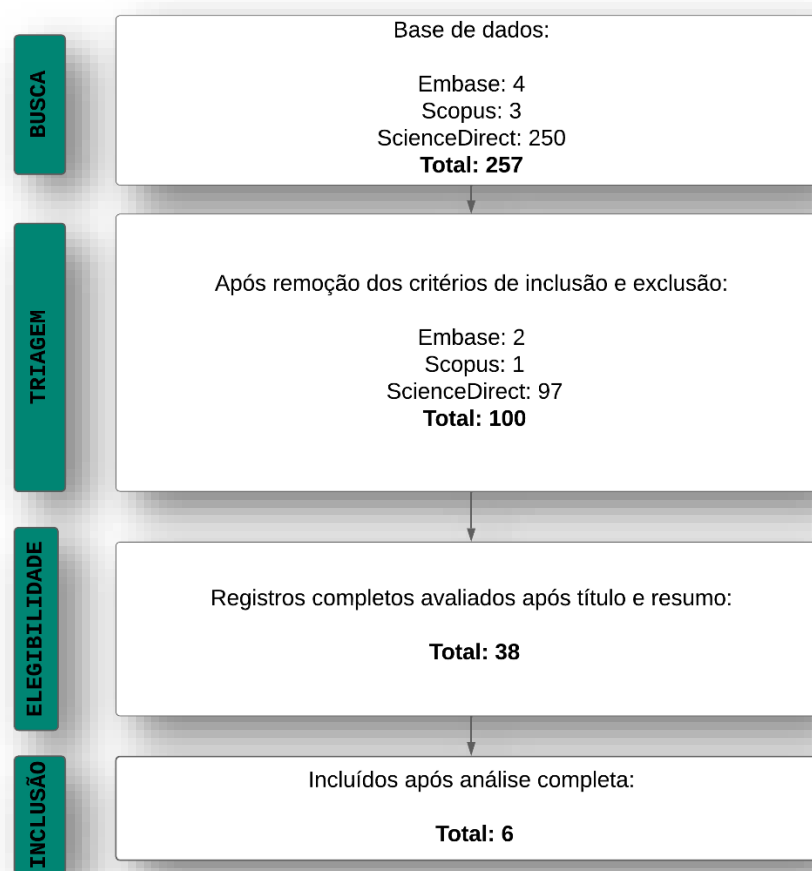
A pergunta orientadora desta revisão integrativa da literatura será elaborada em conformidade com a estratégia PICO. Portanto, foi concebida a seguinte questão: "Qual é o papel do fator von Willebrand (vWF) e da protease ADAMTS-13 no desenvolvimento de distúrbios hemorrágicos e trombóticos em neonatos com doenças oncológicas, e quais são as implicações clínicas desses distúrbios?"

A coleta de dados foi realizada por meio de uma busca avançada de artigos científicos nas bases de dados Scopus, ScienceDirect e Embase. Para direcionar a pesquisa, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*thrombosis AND von AND willebrand AND factor AND adamts-13 AND neonate.*"

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos com base na seleção de artigos publicados entre 2020 e 2024, sem restrição de idioma, desde que abordassem o tema proposto

e fossem identificados por meio das buscas com os descritores mencionados. Foram excluídos os artigos publicados antes de 2020, aqueles sem acesso ao conteúdo completo e os que não tratavam diretamente do tema em questão.

O **Fluxograma 1** abaixo detalha o processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2024

RESULTADOS

Este quadro sintetiza estudos relevantes sobre o papel da protease ADAMTS-13 e suas interações com o fator de von Willebrand em diferentes condições clínicas neonatais. Foram selecionados artigos que investigam o impacto de ADAMTS-13 em desfechos trombóticos,



como AVC isquêmico, sepse e distúrbios trombóticos neonatais. O **Quadro 1** organiza as informações-chave, incluindo título, objetivos, metodologias e conclusões de cada estudo, com foco no mecanismo molecular de clivagem de multimers de vWF e suas implicações para a saúde neonatal.

Quadro 1. Fatores de Risco e Mecanismos Moleculares Relacionados ao ADAMTS-13 e Tromboembolismo em Diferentes Contextos Clínico

TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVOS	SÍNTESE DA METODOLOGIA	SÍNTESE DAS CONCLUSÕES
ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions ⁽⁸⁾	Demonstrar o papel do ADAMTS-13 na clivagem de multimers ULVWF e explorar a relevância fisiológica desse processo na homeostase e no distúrbio trombótico TTP.	Culturas endoteliais humanas foram estimuladas para liberar ULVWF, e a interação entre ADAMTS-13 e os multimers foi avaliada sob diferentes taxas de estresse de cisalhamento em câmaras de fluxo paralelo.	ADAMTS-13 cliva rapidamente multimers ULVWF na superfície endotelial, prevenindo a formação de trombos excessivos. Plasmas de pacientes com TTP, deficientes em ADAMTS-13, não conseguiram clivar os multimers, destacando o papel crucial dessa enzima no controle da trombose microvascular
von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period ⁽⁹⁾	Explorar as interações VWF/ADAMTS-13 no nascimento, discutir métodos de medição e avaliar implicações fisiopatológicas para trombose neonatal.	Revisão narrativa de literatura com foco em estudos de interação VWF/ADAMTS-13 e uso de diferentes ensaios para medir esses fatores no período neonatal.	As interações desequilibradas entre VWF/ADAMTS-13 em neonatos podem contribuir para eventos trombóticos, especialmente sob condições de estresse ou doença.
Role of reduced ADAMTS13 in arterial ischemic stroke: A Pediatric Cohort Study ⁽¹⁰⁾	Avaliar o impacto de níveis reduzidos de ADAMTS-13 como fator de risco para AVC isquêmico arterial em crianças.	Estudo caso-controle com 208 crianças com AVC isquêmico arterial e 125 controles, comparando níveis de ADAMTS-13, VWF e outros marcadores de coagulação.	Níveis baixos de ADAMTS-13 foram associados a maior risco de AVC isquêmico em crianças, destacando seu papel na patogênese da doença e implicações para terapias futuras.
Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis ⁽¹¹⁾	Determinar a relação entre a atividade de ADAMTS-13 e os desfechos clínicos em pacientes pediátricos com sepse severa.	Estudo caso-controle em uma UTI pediátrica envolvendo 21 pacientes com sepse severa e 19 controles críticos não sépticos, medindo a atividade de ADAMTS-13, níveis de VWF e citocinas.	Correlacionou-se com trombocitopenia, níveis elevados de IL-6 e maior gravidade da disfunção de órgãos. A melhora na atividade de ADAMTS-13 foi acompanhada por aumento na contagem plaquetária.
The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants ⁽¹²⁾	Avaliar os níveis de ADAMTS-13 em recém-nascidos, suas interações com o VWF e as implicações para eventos trombóticos.	Amstras de sangue de recém-nascidos foram analisadas para medir a atividade de ADAMTS-13 e os níveis de VWF, utilizando ensaios	Os recém-nascidos apresentam atividade reduzida de ADAMTS-13, o que contribui para a maior prevalência de multimers ultragrandes de VWF, elevando o risco de



		específicos sob diferentes condições clínicas.	trombose em condições predisponentes.
Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia ⁽¹³⁾	Avaliar avanços na compreensão da patogênese molecular da pré-eclâmpsia e da síndrome HELLP, incluindo o papel de vWF, ADAMTS-13 e do sistema complemento no diagnóstico e tratamento.	Revisão baseada em literatura científica, utilizando palavras-chave específicas em bases de dados como PubMed e Scopus para coletar estudos publicados após 2005.	Evidências sugerem que a disfunção do sistema complemento, níveis alterados de vWF e atividade reduzida de ADAMTS-13 estão relacionados à patogênese dessas condições. Abordagens terapêuticas incluem o uso de inibidores do complemento

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

Estudos como os de Katneni et al.⁽⁹⁾ apontam que as interações desequilibradas entre vWF e ADAMTS-13 no período neonatal podem predispor a eventos trombóticos, particularmente em situações de estresse ou doença. Em neonatos, a atividade reduzida de ADAMTS-13, associada a níveis elevados de vWF, contribui para um maior risco trombótico em contextos predisponentes, conforme Schmugge et al.⁽¹²⁾. Essa desregulação pode ser exacerbada por condições inflamatórias, como observado por Nguyen et al.⁽¹¹⁾, que correlacionaram a baixa atividade de ADAMTS-13 em pacientes pediátricos com sepse grave ao aumento da disfunção de órgãos e trombocitopenia.

Além disso, a redução de ADAMTS-13 foi identificada como um fator de risco para eventos isquêmicos arteriais em crianças, segundo Lambers et al.⁽¹⁰⁾, evidenciando sua relevância para o desenvolvimento de trombose arterial. Em paralelo, Molvarec et al.⁽¹³⁾ sugerem que disfunções do sistema complemento e alterações nos níveis de vWF e ADAMTS-13 também estão associadas a distúrbios como a pré-eclâmpsia, sugerindo implicações terapêuticas para o manejo dessas

Portanto, a compreensão do papel do vWF e da ADAMTS-13 em neonatos com doenças oncológicas é essencial para o desenvolvimento de estratégias clínicas que reduzam o risco de complicações trombóticas e hemorrágicas, destacando a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas direcionadas a essas vias moleculares.

DISCUSSÃO



A relação entre o fator von Willebrand (vWF) e a protease ADAMTS-13 é central para o equilíbrio entre distúrbios hemorrágicos e trombóticos, sendo crucial em contextos clínicos complexos, como no caso de neonatos com doenças oncológicas. O vWF desempenha um papel essencial na hemostasia, mediando a adesão plaquetária e promovendo a formação de trombos em locais de lesão vascular. No entanto, quando presente em formas multiméricas ultragrandes (ULvWF) e não clivado adequadamente pela ADAMTS-13, o vWF pode induzir a formação de microtrombos e complicações trombóticas, particularmente em populações vulneráveis como os neonatos com condições críticas. ⁽⁸⁾

Em neonatos, especialmente aqueles com doenças oncológicas, o aumento de vWF e a redução da atividade de ADAMTS-13 estão frequentemente associados a eventos trombóticos. Em condições inflamatórias e oncológicas, o vWF é frequentemente elevado devido ao aumento da síntese e liberação pelos endotélios, enquanto a atividade de ADAMTS-13 pode ser reduzida, exacerbando a predisposição à trombose. Essa desregulação no equilíbrio entre esses dois fatores é uma preocupação clínica, pois pode resultar em complicações como microangiopatias trombóticas, que agravam o quadro clínico dos pacientes pediátricos. ^(13,14)

Estudos indicam que, em neonatos com doenças oncológicas, a desregulação da interação entre vWF e ADAMTS-13 contribui diretamente para o risco elevado de trombose. A redução da atividade de ADAMTS-13, responsável pela clivagem dos multiméricos de vWF, resulta em um acúmulo de formas ultragrandes de vWF, favorecendo a formação de trombos microvasculares. Este fenômeno é particularmente grave em neonatos oncológicos, pois a formação de microtrombos pode agravar a progressão tumoral e reduzir a perfusão sanguínea nos órgãos vitais, aumentando o risco de falência múltipla de órgãos e outros eventos adversos. ⁽¹⁵⁾

No contexto da síndrome de trombocitopenia trombótica purpúrica (TTP), uma condição em que a mutação ou deficiência de ADAMTS-13 leva ao acúmulo de multiméricos de vWF, as manifestações clínicas incluem trombose microvascular e danos orgânicos. Em neonatos, especialmente aqueles com câncer, as alterações nesse equilíbrio hemostático podem resultar em trombocitopatias graves, complicando o manejo e aumentando as complicações trombóticas e hemorrágicas. ^(16,17)

Em neonatos em ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea), outro cenário crítico, a diminuição da atividade de ADAMTS-13 pode ser exacerbada pela pressão de cisalhamento (shear stress) elevada, característica do sistema de ECMO. Esse estresse mecânico



pode agravar a disfunção do vWF, aumentando ainda mais o risco de trombose e sangramento, como observado em pacientes com síndrome de von Willebrand adquirida (AVWS) tipo 2A. Assim, é fundamental que os profissionais de saúde monitorem cuidadosamente os níveis de vWF e ADAMTS-13 em neonatos submetidos a tratamentos invasivos, como a ECMO, para prevenir complicações.⁽¹⁸⁾

Em pacientes neonatais com distúrbios hematológicos, como a síndrome de trombocitopênica trombótica púrpura hereditária (hTTP), a disfunção de ADAMTS-13 também pode resultar em um acúmulo de vWF de alto peso molecular. Esse acúmulo predispondo à trombose e hemorragia exige vigilância constante e intervenções terapêuticas, como transfusões de plasma fresco congelado (FFP), para garantir um equilíbrio entre a prevenção da trombose e a manutenção da hemostasia.⁽¹⁹⁾

A monitorização dos níveis de vWF e ADAMTS-13 é essencial para a gestão de complicações trombóticas e hemorrágicas em neonatos, particularmente aqueles com doenças oncológicas ou hematológicas. Alterações nos níveis de vWF, associadas à diminuição da atividade de ADAMTS-13, podem agravar a formação de microtrombos e dificultar o controle de sangramentos. Nesse contexto, é imprescindível que os clínicos ajustem as estratégias terapêuticas, como a administração de concentrados de vWF, para garantir um manejo adequado e prevenir eventos trombóticos graves.⁽²⁰⁾

Além disso, os neonatos com complicações perinatais, como restrição de crescimento intrauterino (IUGR) e retinopatia da prematuridade (ROP), também apresentam uma maior predisposição a distúrbios hemostáticos, com aumento de vWF e disfunção de ADAMTS-13, que predis põem tanto a sangramentos quanto à trombose. A identificação precoce desses desequilíbrios e o acompanhamento rigoroso dos níveis de vWF e ADAMTS-13 podem ser cruciais para evitar complicações vasculares e hematológicas graves, contribuindo para a redução do risco de sequelas a longo prazo.⁽²¹⁾

Estudos recentes sugerem que a monitorização dos níveis de vWF e ADAMTS-13 deve ser uma parte integrante do acompanhamento clínico de neonatos em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), especialmente aqueles com doenças oncológicas, trombocitopatias ou submetidos a tratamentos invasivos como ECMO. O controle desses parâmetros pode ser determinante na prevenção de complicações trombóticas, ajudando a orientar terapias personalizadas e a melhorar o prognóstico dos pacientes.⁽²²⁾



Por fim, a interação entre o vWF e a ADAMTS-13 é de fundamental importância na hemostasia e no manejo de distúrbios hemorrágicos e trombóticos em neonatos, especialmente os com doenças oncológicas. A desregulação dessa interação pode resultar em complicações graves, incluindo trombose e sangramentos, e exige um monitoramento cuidadoso e intervenções terapêuticas específicas para equilibrar a hemostasia e prevenir eventos adversos. A literatura científica tem mostrado que a vigilância rigorosa dos níveis de vWF e ADAMTS-13 em neonatos, especialmente aqueles com condições críticas, é essencial para o manejo eficaz dessas complicações. ⁽²³⁾

CONCLUSÃO

A interação entre vWF e ADAMTS-13 desempenha um papel crucial na regulação da hemostasia, sendo um fator determinante no equilíbrio entre trombose e sangramentos em neonatos com câncer. A atividade reduzida de ADAMTS-13 e os níveis elevados de vWF, frequentemente observados nesses pacientes, aumentam significativamente o risco de complicações trombóticas, ao mesmo tempo que podem predispor a eventos hemorrágicos, especialmente no contexto de tratamentos oncológicos agressivos, como a quimioterapia.

Os resultados obtidos podem contribuir tanto para a sociedade quanto para a academia. Para a sociedade, o entendimento mais aprofundado desse mecanismo pode melhorar o manejo de neonatos com câncer, prevenindo complicações trombóticas e hemorrágicas que agravam o quadro clínico e afetam negativamente o prognóstico. Na academia, o estudo oferece uma base para pesquisas futuras sobre a fisiopatologia dos distúrbios hemostáticos em neonatos oncológicos, propondo uma compreensão mais detalhada da interação entre vWF e ADAMTS-13, o que pode levar ao desenvolvimento de terapias mais eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Cagnolati D, Kumar Sankarankutty A, Plínio Souza Rocha J, Beer A, Castro Silva O. Hemostasia e distúrbios da coagulação [Internet]. 2015 [citado 27 de novembro de 2024]. Disponível em: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf
2. Tonaco LC, Rios DRA, Vieira LM, Carvalho M das G, Dusse LMS. Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(2):155–61.



3. Santos M, Paiva M, Macedo C, Petrilli A, Azeka E, Jatene I, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):01–68.
4. Lopes LF, Camargo B de, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Assoc Med Bras.* setembro de 2000;46(3):277–84.
5. Sena TS, Pinheiro Filho SR, Lyra IM. Distúrbios da hemostasia em crianças portadoras de cardiopatias congênitas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(2):149–54.
6. Alpoim PN. Pré-eclâmpsia: avaliação de fator VIII, fator de Von Willebrand e Adamts-13 e do grupo sanguíneo ABO. Universidade Federal de Minas Gerais [Internet]. 2010 [citado 27 de novembro de 2024]; Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/NCFA-8DATYY>
7. Dantas HL de L, Costa CRB, Costa L de MC, Lúcio IML, Comassetto I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem.* 13 de março de 2022;12(37):334–45.
8. Dong J fei, Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood.* 1º de dezembro de 2002;100(12):4033–9.
9. Katneni UK, Ibla JC, Hunt R, Schiller T, Kimchi-Sarfaty C. von Willebrand factor/ADAMTS-13 interactions at birth: implications for thrombosis in the neonatal period. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* março de 2019;17(3):429–40.
10. Lambers M, Goldenberg NA, Kenet G, Kirkham FJ, Manner D, Bernard T, et al. Role of reduced ADAMTS13 in arterial ischemic stroke: A Pediatric Cohort Study. *Ann Neurol.* 7 de janeiro de 2013;73(1):58–64.
11. Nguyen TC, Liu A, Liu L, Ball C, Choi H, May WS, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica.* 1º de janeiro de 2007;92(1):121–4.
12. Schmugge M, Dunn MS, Amankwah KS, Blanchette VS, Freedman J, Rand ML. The activity of the von Willebrand factor cleaving protease ADAMTS-13 in newborn infants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* fevereiro de 2004;2(2):228–33.
13. Molvarec A, Rigó Jr J, Bőze T, Derzsy Z, Cervenak L, Makó V, et al. Increased plasma von Willebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost.* 23 de novembro de 2009;101(02):305–11.
14. Swystun LL, Lillicrap D. Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* dezembro de 2018;16(12):2375–90.



15. Karampinis I, Nowak K, Koett J, Mess C, Wagner L, Gaiser T, et al. Von Willebrand factor in the plasma and in the tumor tissue predicts cancer-associated thrombosis and mortality. *Haematologica*. 22 de setembro de 2022;108(1):261–6.
16. Hunt R, Hoffman CM, Emani S, Trenor CC, Emani SM, Faraoni D, et al. Elevated preoperative von Willebrand factor is associated with perioperative thrombosis in infants and neonates with congenital heart disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. dezembro de 2017;15(12):2306–16.
17. Zhou Z, Jing H, Tao Z, Choi H, Aboulfatova K, Moake J, et al. Effects of naturally occurring mutations in CUB-1 domain on synthesis, stability, and activity of ADAMTS-13. *Thromb Res*. julho de 2009;124(3):323–7.
18. Frere C, Mazzeffi M, Maier CL, Helms J, Steiner ME, Sullenger BA, et al. Acquired von Willebrand syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support: a comprehensive review of current evidence: communication from the ISTH SSC on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. setembro de 2024;22(9):2608–28.
19. Davidesko S, Pikovsky O, Al-Athamen K, Hackmon R, Erez O, Miodownik S, et al. von Willebrand factor antigen: a biomarker for severe pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. junho de 2023;21(6):1623–9.
20. Saldanha A, Colella MP, Villaça PR, Thachil J, Orsi FA. The immune thrombocytopenia paradox: Should we be concerned about thrombosis in ITP? *Thromb Res*. setembro de 2024;241:109109.
21. Strauss T, Elisha N, Ravid B, Rosenberg N, Lubetsky A, Levy-Mendelovich S, et al. Activity of Von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis*. setembro de 2017;67:14–7.
22. Drop JG, Wildschut ED, de Maat MPM, van Rosmalen J, de Boode WP, de Hoog M, et al. Acquired von Willebrand disease in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. dezembro de 2023;21(12):3383–92.
23. PEYVANDI F, PALLA R, LOTTA LA, MACKIE I, SCULLY MA, MACHIN SJ. ADAMTS-13 assays in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. abril de 2010;8(4):631–40.

