

Manejo anestésico na paciente obstétrica portadora de Doença de Von Willebrand**Anesthetics management in obstetric patients with Von Willebrand Disease****Manejo anestésico en pacientes obstétricas con Enfermedad de Von Willebrand**

DOI: 10.5281/zenodo.13371178

Recebido: 15 jul 2024

Aprovado: 17 ago 2024

Ely Felyppy Soares Lorosa

Anestesiologista

Instituição de formação: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Endereço: Rio de Janeiro – RJ, Brasil

E-mail: elyfelyppy@gmail.com

Elyan Enryque Soares Lorosa

Médico

Instituição de formação: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Endereço: Rio de Janeiro – RJ, Brasil

E-mail: elyanenryque@gmail.com

Beatriz Pinheiro Machado

Médica

Instituição de formação: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Endereço: Rio de Janeiro – RJ, Brasil

E-mail: beatrizbpm98@gmail.com

RESUMO

A doença de von Willebrand é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum na população mundial, com prevalência estimada em até 2%, sendo mais comum no sexo feminino. Pode ser dividida em 3 principais classificações, que se diferenciam pela alteração estrutural no fator de von Willebrand, principal proteína afetada nesta patologia, que culminará em um amplo espectro de alterações clínicas. A gestação é um período no qual ocorre diversas mudanças fisiológicas, e a compreensão de suas interações com patologias coexistentes tornam-se um objeto de estudo da anestesiologia. A identificação precoce dos sintomas e o acompanhamento adequado das comorbidades se mostram imprescindíveis para o planejamento cirúrgico, como evidenciado pelas publicações mais recentes sobre o tema, com a apresentação de resultados positivos na condução segura de técnicas anestésicas que abordam o neuroeixo e o controle adequado do sangramento pós-operatório, principais complicações relacionadas com este escopo de pacientes.

Palavras-chave: Anestesia Obstétrica, Doença de Von Willebrand.**ABSTRACT**

Von Willebrand disease is the most common hereditary bleeding disorder in the world population, with an estimated prevalence of up to 2%, being more common in females. It can be divided into 3 main classifications, which are differentiated by the structural change in the von Willebrand factor, the main protein affected in this pathology, which will culminate in a wide spectrum of clinical changes. Pregnancy is a period in which several physiological changes occur, and understanding their interactions with coexisting pathologies becomes an object of study in anesthesiology.

Early identification of symptoms and adequate monitoring of comorbidities are essential for surgical planning, as evidenced by the most recent publications on the subject, with the presentation of positive results in the safe conduct of anesthetic techniques that address the neuraxial and adequate control of the Post-operative bleeding, main complications related to this scope of patients

Keywords: Obstetric Anesthesia, Von Willebrand Disease.

RESUMEN

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más común en la población mundial, con una prevalencia estimada de hasta el 2%, siendo más común en mujeres. Se puede dividir en 3 clasificaciones principales, que se diferencian por el cambio estructural en el factor von Willebrand, principal proteína afectada en esta patología, que culminará en un amplio espectro de cambios clínicos. El embarazo es un período en el que ocurren varios cambios fisiológicos, y comprender sus interacciones con patologías coexistentes se convierte en objeto de estudio en anestesiología. La identificación temprana de los síntomas y el adecuado seguimiento de las comorbilidades son fundamentales para la planificación quirúrgica, como lo demuestran las más recientes publicaciones sobre el tema, con la presentación de resultados positivos en la realización segura de técnicas anestésicas que abordan el neuroaxial y un adecuado control del Post- sangrado operatorio, principales complicaciones relacionadas con este ámbito de pacientes

Palabras clave: Anestesia Obstétrica, Enfermedad de Von Willebrand.

1. INTRODUÇÃO

Em 1926, Erich Adolf von Willebrand, um renomado médico pediatra finlândes que fez inúmeras contribuições para a área de hematologia, caracterizou uma doença hemorrágica primeiramente descrita em uma menina finlandesa de 5 anos e em 66 membros de sua família. De forma diferente às hemofilias descritas anteriormente, essa nova afecção caracterizava-se por um padrão de herança autossômico dominante, sendo a queixa mais prevalente o sangramento muco-cutâneo. Ainda, os pacientes estudados apresentavam-se classicamente com tempo de sangramento alargado com a contagem de plaquetas normais.^{1,2}

Embora possa ser expressa de forma adquirida, secundário à doenças linfoproliferativas ou autoimunes, geralmente é decorrente de mutações no gene que decodifica o fator de von Willebrand (FvW), localizado no braço curto do cromossomo 12. O FvW é uma glicoproteína de alto peso molecular, produzida pelas células endoteliais e megacariócitos, presente no plasma e nas plaquetas. É armazenado para posterior secreção no plasma, nos quais seus multímeros são clivados por uma protease denominada ADAMTS13 que limita a formação do trombo plaquetário.^{2,3}

O FvW desempenha algumas funções como ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, após a lesão endotelial, promovendo a formação do tampão plaquetário, na hemostasia primária, além disso impede a degradação plasmática e ativação inadvertida do fator VIII (FVIII), ao ligar-se à porção FVIIIc. O FvW liga-se às plaquetas por meio da glicoproteína plaquetária GpIb. Após a ativação

plaquetária, uma outra glicoproteína plaquetária, a GpIIb/IIIa, também se liga ao FvW permitindo a aderência das plaquetas entre si. Assim, fica evidente o papel exercido ativamente pelo FvW na hemostasia primária, na adesão e agregação plaquetária.²⁻⁴

A doença de von Willebrand (DvW), tem um espectro amplo de apresentações clínicas, que abrangem desde o paciente assintomático até doentes com episódios hemorrágicos intensos. Diante disso, apesar de sua prevalência oscilar de 0,8 a 2% dos indivíduos, em testes de triagem populacionais, estima-se que o número de afetados seja ainda mais significante.^{3,5}

Na infância são manifestações típicas da doença equimoses aos menores traumatismos, sangramento de mucosas nasal e oral, e no sexo feminino, menorragia, podendo iniciar-se na menarca. Na fase adulta, sangramentos aumentados após procedimentos e hemorragias em trato gastrointestinal são mais comuns, já a hemorragia intra-articular e hematoma muscular são notadamente manifestações do tipo grave da doença.⁵

A gestação é um período notado por diversas mudanças fisiológicas no organismo materno, com alterações importantes no que tange o sistema hemostático. Diante disso, sua compreensão se mostra significativa ao escopo da anestesia para que suas implicações não concorram com complicações no período per-operatório. Essas diferenças compreendem o endotélio vascular, fluxo sanguíneo, fatores coagulantes, anticoagulantes e fibrinólise, e iniciam-se ainda no primeiro trimestre, coincidindo com elevação nos níveis séricos de estrogênio e progesterona.⁶

Os níveis de fator de von Willebrand aumentam cerca de 3 a 5 vezes durante a gravidez, de forma que as deficiências parciais desta molécula sejam suplantadas no seguimento pré-natal, frequentemente atingindo valores normais, acima de 50 UI/dL.^{6,7}

Embora seja, como dito anteriormente, o distúrbio discrásico hereditário mais comum, a relação da doença de von Willebrand e seus desfechos no ciclo gravídico-puerperal ainda são alvos de constantes debates entre diferentes sociedades médicas. Publicações mais recentes apontam a segurança no controle do sangramento intra-operatório e no uso de técnicas que invadem o neuroeixo para analgesia ou anestesia caso alguns cuidados sejam tomados no pré-natal e no planejamento cirúrgico-anestésico.^{8,9}

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura, com artigos em língua inglesa e portuguesa, indexados nas bases de dados MedLine, Scielo e Lilacs, publicados entre 2019 e 2024. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: anestesia obstétrica (obstetric anesthesia) e doença de Von Willebrand (Von Willebrand disease). Foram descartados estudos que não obedeciam aos critérios de inclusão acima citados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Classicamente, a doença de von Willebrand foi caracterizada em 3 diferentes classes, como proposto por Evan Sandler. Sendo assim, o tipo 1 e 3 são aqueles que advém do déficit quantitativo do fator, sendo o tipo 1 uma deficiência parcial, já o tipo 3 concorre com déficit total. O tipo 2 pode ser subdividido em 4 subtipos, sendo eles A, B, M e N.^{2,4}

O tipo 1 corresponde a cerca de 70-80% dos indivíduos com a doença, consiste em um padrão de herança autossômico dominante de penetrância variável, com redução parcial do fator de von Willebrand, que por sua vez causa o declínio também nos níveis do fator VIII da coagulação. A manifestação clínica mais importante é o sangramento de mucosas, mais notadamente no final da infância. A presença de epistaxes prolongadas ou equimoses em regiões incomuns à traumatismos devem ser observadas para o prosseguimento diagnóstico.^{2,5,10}

O tipo 2 pode conter um padrão de transmissão autossômico dominante ou recessivo, a depender do sítio onde encontra-se a anormalidade, e corresponde cerca de 20% dos pacientes com doença de von Willebrand. O subtipo A é um distúrbio causado pela suscetibilidade aumentada à clivagem molecular pela ADAMTS13, resultando na redução dos multímeros que formariam o FvW. O subtipo B é caracterizado pelo aumento de afinidade da ligação espontânea do FvW às plaquetas, formando um complexo que é degradado pelo sistema retículo endotelial, sendo comum nesses casos a trombocitopenia. O subtipo M é resultado de diversas mutações que causam disfunção sem alteração estrutural da molécula. Por fim, o subtipo N cursa com mutações que impedem a ligação do FvW ao fator VIII, gerando uma redução abrupta deste último na circulação, pela falta de proteção contra a degradação proteolítica, como dito anteriormente.^{2,9,11}

O tipo 3, também descrito como doença de von Willebrand grave, é caracterizado por níveis muito reduzidos ou indetectáveis do FvW circulante, e concomitantemente por níveis de FVIII menores que 10% da faixa normal esperada. Sua transmissão é autossômica recessiva, clinicamente é representado por sangramentos importantes em mucosas, articulações, hematomas intramusculares, sangramentos em trato

gastrointestinal, dentre outros. Podem desenvolver ao longo do tempo aloanticorpos contra o FvW exógeno administrado, tornando-se clinicamente não responsivo após novas transfusões além de tornar-se suscetível a possíveis manifestações alérgicas. Felizmente, representam a grande minoria dos pacientes com esta afecção, menos que 5%, embora a frequência em casuísticas brasileiras apresentem uma prevalência maior que a internacional, provavelmente pela ausência de diagnóstico de formas leves ou assintomáticas da doença.^{5,9,11}

O seu diagnóstico envolve a caracterização da história pessoal e familiar, associado a testes laboratoriais que demonstrem anormalidades no FvW, FVIII ou em ambos. De acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) eventos que sugerem a presença da doença de von Willebrand são epistaxes prolongadas, aquelas que perduram por mais de 20 minutos mesmo com compressão local ou que necessitam de intervenção cirúrgica, ou aquelas que são suficientes para prover um quadro de anemia ou necessidade de transfusão de hemocomponentes. Sangramentos cutâneos que surgem após trauma mínimo ou espontaneamente, ou eventos hemorrágicos em pele, mucosa oral ou gastrointestinal que necessitem de tratamento médico, sem aparente causa. Por fim, é importante salientar que por sua prevalência ser maior no sexo feminino, a menorragia é mais um evento a servir como sentinela para a investigação minuciosa de distúrbios da coagulação.^{5,7,11}

Os testes laboratoriais para o diagnóstico da doença de von Willebrand envolvem a dosagem do antígeno do fator de von Willebrand, avaliação do fator VIII da coagulação e a adesão plaquetária mediada pelo FvW, historicamente avaliado pela atividade de co-fator de ristocetina. A dosagem do antígeno do FvW evidenciará valores reduzidos nos tipos 1 e 3, e normais ou limítrofes no tipo 2. A distinção entre os primeiros se dá a partir da aferição do pró-peptídeo do FvW, um produto de clivagem formado a partir da síntese do FvW. No tipo 3 da doença, tanto o FvW como o pró-peptídeo encontram-se em níveis indetectáveis. No tipo 1, apesar da baixa concentração do antígeno de FvW, o pró-peptídeo encontra-se dentro da faixa da normalidade ou discretamente reduzido. A determinação da relação entre a atividade de co-fator de ristocetina e antígeno do fator de von Willebrand ajuda na caracterização de um distúrbio quantitativo ou qualitativo. Quando a relação entre os dois é igual ou superior a 0,7 sugere-se pela proporcionalidade entre a quantidade de FvW e sua função, o diagnóstico de DvW tipo 1. Quando esta relação é inferior a 0,7, pelo desbalanceio entre quantidade e função, aponta-se para a presença do tipo 2 da doença.^{5,7,8,11}

Para o diagnóstico diferencial entre o tipo 2, são necessários outros testes laboratoriais. Para a determinação do subtipo 2N, é realizado o teste de ligação do FvW ao fator VIII da coagulação, cujo resultado esperado é sua ausência. Além deste, a agregação plaquetária induzida pela ristocetina e análise

multimérica do fator de von Willebrand auxiliam na diferenciação dos outros fenótipos do tipo 2. Os testes laboratoriais estão discriminados na tabela 1.^{5,11}

Tabela 1 – Resultados laboratoriais na investigação da Doença de von Willebrand

Teste	Tipo 1	Subtipo 2A	Subtipo 2B	Subtipo 2M	Subtipo 2N	Tipo 3
FVW:Ag	↓	↓	↓	↓	N	↓↓↓
FVW:RCO	↓	↓↓	↓↓	↓↓	N	↓↓↓
FVIII:C	↓	↓ ou N	↓ ou N	↓ ou N	5-30 UI/dL	0,05- 0,1 UI/dL
FVW:RCO/FVW:Ag	> 0,7	< 0,7	< 0,7	< 0,7	> 0,7	-
FVW:CB	↓	↓	↓	↓ ou N	N	↓↓↓
RIPA	N	↓	↑	↓	N	↓↓↓
Multímeros	N	ausência dos MAPM	ausência dos MAPM		N	ausentes

Abreviações: FVW:Ag, antígeno do fator de von Willebrand; FVW:RCO, co-fator ristocetina; FVIII:C, atividade coagulante do fator VIII; FVW:RCO/FVW:Ag, relação entre co-fator ristocetina e antígeno do fator de von Willebrand; RIPA – ristocetin-induced platelet aggregation; MAPM, multímeros de alto peso molecular; N, normal

O tratamento da doença de von Willebrand consiste na normalização dos níveis séricos do fator VIII e do fator de von Willebrand durante qualquer episódio de sangramento ou no preparo pré-operatório, por meio de medicações como a desmopressina e os fatores concentrados.^{5,9,11}

A desmopressina é um análogo sintético da vasopressina, a primeira, provoca a liberação do FvW contido nos estoques endógenos das células endoteliais, também conhecidos como corpos de Weibel-Palade, e com a elevação dos níveis plasmáticos de FvW e consequente ligação ao FVIII, ocorre a redução da degradação do último. Por sua ação concentrar-se exclusivamente nos receptores V2 da vasopressina, a desmopressina tem efeito antidiurético, o que pode ser contornado com o estímulo à ingestão hídrica de cerca de 1500ml nas 24 horas que sucedem o uso. As alterações esperadas sobre o estímulo nos receptores V1, tais como hipertensão arterial, contrações uterinas e cólicas abdominais não são observados. Seu efeito ocorre após 30 a 60 minutos de sua administração, com elevação de 3 a 5 vezes os níveis basais de ambos fatores e podem persistir por um período médio de 8 a 10 horas, com isso, sua dose pode ser repetida a cada 12 a 24 horas, dependendo da resposta terapêutica individual. Os efeitos colaterais costumam ser leves, sendo os principais cefaleia, taquicardia e rubor facial. É descrito em alguns pacientes a taquifilaxia com o uso recorrente da desmopressina.^{9,12}

A reposição dos fatores concentrados deve ser realizada em pacientes que apresentam resposta inadequada com o uso da desmopressina ou quando estão expostos à situações em que é necessário alcançar imediatamente a correção de seus níveis séricos. Estão disponíveis unidades recombinantes com altas concentrações de FVIII e FvW, o que reduz as complicações relacionadas ao uso de substâncias como plasma fresco congelado e crioprecipitado, que apresentam baixa pureza das substâncias desejadas, e ficam restritas apenas para uso emergencial, na indisponibilidade dos anteriores. No período pós-operatório deve haver a monitorização regular do tratamento, haja visto a correlação, ainda que esporádica, de níveis suprafisiológicos de fator VIII e complicações tromboembólicas.^{5,11}

Além do tratamento padrão-ouro descrito acima, surgem como tratamento auxiliar os inibidores da fibrinólise, como o ácido tranexâmico e ácido aminocapróico, que ao saturar os receptores para fibrina presentes no fibrinogênio reduzem a lise dos coágulos formados. Seu uso tem resultados positivos nessa população em sangramentos de mucosa oral, epistaxes, menorragias ou hemorragias secundárias à extração dentária. Outros tratamentos como interleucina-11, talidomida, atorvastatina, ainda estão em estudo, e não são aprovadas pelas agências regulatórias para uso na doença de von Willebrand.^{9,13}

É recomendado que a gestante portadora de doença de von Willebrand realize durante o período pré-natal o acompanhamento com uma equipe assistente multidisciplinar, incluindo especialistas da área de hematologia. A investigação do histórico da paciente, incluindo não só as cirurgias anteriores, bem como os episódios hemorrágicos pessoais e familiares são importantes no planejamento cirúrgico-anestésico. É recomendado à gestante portadora da DvW, a realização dos testes descritos anteriormente para a devida classificação de sua patologia, além destes, idealmente devem ser realizados no terceiro trimestre de gestação, próximo ao período esperado do nascimento, testes laboratoriais adicionais, os quais incluem-se o tempo de atividade de trombina (TAP), plaquetometria e tempo de tromboplastina parcial ativado (PTTa).^{5,9,12}

As principais complicações em torno desse espectro de pacientes consistem na dificuldade na contenção da hemorragia pós-parto, independentemente da via de nascimento, vaginal ou cesárea, e alterações neurológicas advindas de sangramentos no sistema nervoso central consequente à técnicas de analgesia ou anestesia em neuroeixo, no espaço subaracnoideo ou peridural.⁹

Os estudos mais recentes sobre o tema apontam condutas similares, as quais podemos dividir pelo subtipo de doença apresentado. Pacientes com doença de von Willebrand do tipo 1 costumam apresentar níveis séricos normalizados de fator VIII e fator de von Willebrand devido ao aumento de sua síntese, que se inicia ainda no primeiro trimestre de gestação. Desta forma, é indicado a dosagem de ambos fatores durante a gestação, bem como a análise do histórico de sangramentos da paciente. Em sua grande maioria,

é seguro a realização de técnicas anestésicas em neuroeixo sem a necessidade de pré-tratamento. Nos casos em que não seja possível a determinação prévia dos níveis de FVIII ou FvW e nos casos em que os mesmos mantém-se em baixas concentrações, é recomendado o uso de desmopressina de 30 a 60 minutos antes do procedimento, cujo mecanismo fora explanado acima. Pode-se ainda, recorrer ao seu uso como resgate naquelas pacientes que apresentam hemorragia pós-parto. A escolha do tipo de parto deve ser partilhada entre a equipe assistente, de anestesiologia, obstetrícia, pediatria e hematologia em conjunto com a gestante.^{5,9,12,14}

As pacientes que apresentam o tipo 2 da doença de von Willebrand não costumam apresentar resposta satisfatória com o uso da desmopressina, e de maneira similar ao espectro citado acima, sugere-se a dosagem sérica dos fatores VIII e FvW durante o período pré-natal. Frequentemente, é necessário a reposição de medicações com os fatores concentrados, previamente à realização da anestesia em neuroeixo e na prevenção de hemorragias relacionadas ao parto, contudo, a depender das manifestações clínicas apresentadas, a anestesia geral surge como alternativa em casos graves cujo procedimento cirúrgico foi indicado. Ainda, como forma de tratamento complementar outras considerações são válidas no manejo anestésico desses casos, tais como evitar drogas que possam interferir na função plaquetária, como anti-inflamatórios não esteroidais, especialmente os portadores de inespecificidade pela enzima cicloxigenase-2, uma vez que poderiam contribuir na instalação ou manutenção de episódios hemorrágicos. Outra conduta proposta é a utilização de medicações adjuvantes no controle do sangramento, como os anti-fibrinolíticos, como o ácido tranexâmico, medicação padrão-ouro, ou ácido aminocaproico cuja utilização atualmente se restringe aos pacientes com história de epilepsia de difícil controle. Ainda, deve-se evitar a via intramuscular como forma de administração, uma vez que pela profundidade do tecido, e a incapacidade da compressão mecânica é um sítio em que há dificuldade para o controle de sangramentos e por fim não realizar múltiplas punções arteriais para coleta de amostra para exames laboratoriais, pela possibilidade na formação de grandes áreas de hematomas.^{8,9,15}

O tipo 3 da doença, caracterizado pela alteração quantitativa severa de FvW não apresenta resposta terapêutica frente ao uso de desmopressina, sendo necessário a administração prévia dos concentrados de FVIII e FvW, para a redução das possíveis complicações relacionadas à sua deficiência. Como exemplificado anteriormente, apesar de poucos estudos com essa população evidenciarem a possibilidade da realização da anestesia em neuroeixo com segurança, o planejamento da técnica a ser utilizada deve ser realizada de maneira individual. Para a anestesia em neuroeixo, algumas considerações são importantes, como a preferência pela punção em linha mediana e por anestesiologista com vasta experiência com a técnica, usar agulhas ou cateteres com ponta romba e caso seja optado pelo uso de cateter, que o espaço

punctionado seja dilatado antes de sua passagem com a administração de anestésico. Ainda, como citado no subtipo anterior, as considerações no tratamento auxiliar também são validadas nesta variante, como evitar o uso de drogas com interferência na atividade plaquetária e a administração intramuscular de medicações, bem como a recomendação à utilização de anti-fibrinolíticos como o ácido tranexâmico, no intra e pós-operatório.^{5,9,10}

Independentemente do subtipo de doença, caso seja optado pela realização de anestesia peridural ou raquianestesia, é recomendado o acompanhamento pós-operatório até o fim do bloqueio motor, com reavaliações periódicas no primeiro dia para a identificação precoce de possíveis complicações relacionadas com a técnica, como a hemorragia no sistema nervoso central. Ainda, a equipe multidisciplinar deve realizar novas avaliações para avaliação da contração e hemorragia uterina pós-parto ou do sangramento do sítio cirúrgico, quando a cesárea for realizada, para instituição imediata do tratamento necessário.^{9,14}

4. CONCLUSÃO

A conclusão de um artigo deve sintetizar os principais achados do estudo de forma sucinta, destacando as contribuições significativas para o campo de pesquisa. Deve reiterar os objetivos do estudo e resumir as descobertas mais importantes, enfatizando sua relevância e implicação prática ou teórica.

REFERÊNCIAS

1. Allen GC, Armfield DR, Bontempo FA et al. — **Adenotonsillectomy in children with von Willebrand disease.** Arch Otolaringol Head Neck Surgery, 1999;125:547-551.
2. Kasper et al. Medicina Interna de Harrison.18 edição; 2012. 2 volumes. Editora Artmed.
3. Sadler JE - **A revised classification of von Willebrand disease.** Thromb Haemost, 1994;71:520-525.
4. Abreu MP, Porto AM, Minari AL et al. — **Anestesia para septoplastia e turbinectomia em paciente portador de Doença de von Willebrand.** Relato de caso. Rev Bras Anestesiol, 2003; 53:382-387
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
6. Hellgren M. **Hemostasis during normal pregnancy and puerperium.** Semin Thromb Hemost. 2003;29(1):125-30
7. NOMURA, RMY; IGAI, AMK; ZUGAIB, M. **Complicações do parto e resultados perinatais em gestantes portadoras da doença de von Willebrand.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 54, n. 5, p. 442-446, 2008.

8. HOBEIKA, JT; INFANTE, KP; ROZAS, A. **Doença de Von Willebrand e gestação.** Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 7, n. 3, p. 11-14, 2005.
9. Reale SC, Farber MK, Lumbreiras-Marquez MI, Connors JM, Carabuena JM. Anesthetic Management of Von Willebrand Disease in Pregnancy: **A Retrospective Analysis of a Large Case Series.** *Anesth Analg.* 2021 Nov 1;133(5):1244-1250.
10. Parker JW, James PD, Haley SL. **Spinal Anesthesia in 2 Consecutive Cesarean Deliveries in a Parturient With Type 3 von Willebrand Disease:** A Case Report. *AA Pract.* 2019 Feb 1;12(3):79-81
11. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2067– 2080.
12. Brignardello-Petersen R, El Alayli A, Husainat N, Kalot MA, Shahid S, Aljabirii Y, Britt A, Alturkmani H, El-Khechen H, Motaghi S, Roller J, Abdul-Kadir R, Couper S, Kouides P, Lavin M, Ozelo MC, Weyand A, James PD, Connell NT, Flood VH, Mustafa RA. **Gynecologic and obstetric management of women with vonWillebrand disease: summary of 3 systematic reviews of the literature.** *BloodAdv.* 2022 Jan 11;6(1):228.
13. Turan O, Kadir RA. **Pregnancy in special populations: challenges and solutions practical aspects of managing von Willebrand disease in pregnancy.** *Hematology AmSoc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):552-558.
14. Prior C, Sims K, Seligman K, Jackson S, Chau A. **Peripartum management of a parturient with type 1C (clearance) von Willebrand disease.** *Int J Obstet Anesth.* 2020 Nov;44:112-115.
15. Barbosa, FT; Cunha RMD; Barbosa, LT (2007). **Doença de Von Willebrand e Anestesia.** *Revista Brasileira de Anestesiologia,* 57, 315-323.