

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

GEOVANNE DAMINI FERREIRA

**DOENÇA DE VON WILLEBRAND: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO
LABORATORIAL E TRATAMENTO**

**Caxias do Sul
2025**

GEOVANNE DAMINI FERREIRA

**DOENÇA DE VON WILLEBRAND: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO
LABORATORIAL E TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Biomedicina
pela Universidade de Caxias do Sul (UCS).

Orientadora: Prof.^a Ma. Liliana Portal Weber

Caxias do Sul

2025

Artigo de revisão

DOENÇA DE VON WILLEBRAND: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO

Geovanne Damini Ferreira*, **Liliana Portal Weber**

Universidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

A Doença de von Willebrand (DvW) é uma coagulopatia hereditária de significativa prevalência ao redor do mundo, englobando mutações qualitativas ou quantitativas no fator de von Willebrand. Estas alterações, por sua vez, resultam em quadros de sangria e sintomas relacionados, que variam de intensidade dependendo da mutação de origem. Classificada nos tipos 1, 2 e 3, com o tipo 2 possuindo 4 subtipos, cada um deles requer exames únicos para seu diagnóstico diferencial e um tratamento condizente com as alterações provocadas por eles. Com isso em mente, realizou-se uma revisão de artigos da última década a fim de compilar os protocolos mais recentes sobre tratamento e diagnóstico da DvW, bem como situações individuais que podem alterar o andar de ambos, como gestação ou idade. Por meio deste trabalho foram apontados tanto valores de referência para as principais mutações da doença e para testes diagnósticos, quanto uma maior eficácia do tratamento profilático da doença em relação ao tratamento sob demanda para a frequência e intensidade de episódios de sangramento.

INFORMAÇÕES DO ARTIGO

Palavras-chave:

Doença de von Willebrand

Diagnóstico

Tratamento

ABSTRACT

Von Willebrand Disease (vWD) is a hereditary coagulopathy with high prevalence worldwide, characterized by qualitative or quantitative mutations in the von Willebrand factor. These mutations, in turn, lead to bleeding episodes and symptoms that vary in severity according to the mutation causing the disease. vWD is classified into types 1, 2, and 3, with type 2 further divided into four subtypes, each requiring specific examinations for proper differential diagnosis and treatment in accordance with the alterations they produce. With this in mind, this work reviews articles from the last decade with the aim of presenting the most recent guidelines on the diagnosis and treatment of vWD, along with situations and conditions that may affect both, such as pregnancy and aging. This study highlights not only the reference

values of the main vWD variants and diagnostic tests used for the disease, but also the greater efficacy of prophylactic treatment compared to on-demand approaches in reducing the frequency and intensity of bleeding episodes.

ARTICLE INFORMATION

Keywords:

Von Willebrand Disease
Diagnosis
Treatment

Introdução

Dentre o grupo de doenças genéticas que alteram o processo de coagulação de um indivíduo, conhecidas como coagulopatias hereditárias, a que possui mais prevalência entre elas é denominada de Doença de von Willebrand (DvW), que afeta cerca de 1% da população mundial¹⁻³.

Tal doença afeta diretamente a produção do Fator de von Willebrand (FvW), uma glicoproteína multimérica que tem como principais funções o carreamento do fator VIII (FVIII) sérico e a ligação do tecido endotelial com plaquetas durante um processo de lesão²⁻⁴. O tamanho da molécula de FvW pode variar de acordo com a quantidade de monômeros que a compõem, formando então multímeros. Os multímeros de alto peso molecular (MAPM) possuem uma maior quantidade de sítios de ligação, os tornando indispensáveis para a hemostasia humana^{5, 6}.

A DvW é dividida em três tipos de acordo com as alterações congênitas presentes no paciente^{3,7}. Entre eles, os tipos 1 e 3 causam alteração quantitativa, levando à redução nos níveis de FvW, de forma leve à moderada no primeiro tipo, e extremamente intensa no terceiro^{4, 7}.

Enquanto isso, o tipo 2 é dividido em quatro principais subtipos que causam alterações qualitativas diversas na molécula, sendo eles os tipos: 2A, 2B, 2M e 2N⁴.

Essas alterações qualitativas ocorrem devido ao ganho ou perda de função nos genes que produzem a molécula do FvW, e o subtipo determina como que tal erro resulta na coagulopatia. As alterações 2A e 2B resultam na redução de MAPM do FvW, com a primeira diminuindo a produção destes multímeros e a segunda proporcionando um ganho na função dos sítios de ligação plaquetários, causando consumo exacerbado dos multímeros^{8, 9}. O tipo 2N apresenta perda de função na ligação com o FVIII circulante e o tipo 2M com a glicoproteína Ib plaquetária (GPIb) e/ou com o colágeno endotelial^{8, 10}.

Os quadros mais leves da doença podem apresentar casos assintomáticos e aqueles mais agravados sangramentos internos como aqueles de origem intramuscular ou hemartroses. Contudo, os sintomas mais comuns, levando em conta a doença como um todo, são o elevado tempo de sangria e sangramento em mucosas¹¹.

Entretanto, dificuldades quanto ao diagnóstico da DvW incluem fatores externos como estresse, gravidez, tipo sanguíneo e idade avançada, que podem alterar valores circulantes do FvW e influenciar outros fatores fora o diagnóstico que estão relacionados com distintos tipos da doença. Estes últimos que, por sua vez, precisam ser corretamente diferenciados a fim da realização de um tratamento adequado para os portadores específicos de cada variante da DvW^{1,12}.

Com isso em mente, esta revisão busca utilizar dados sobre os diferentes diagnósticos e tratamentos empregados para a DvW como um todo, para diferenciar seus tipos e subtipos de acordo com os resultados que cada um expressa, bem como para evidenciar alguns dos fatores não relacionados com a doença mais pertinentes para o acompanhamento de certos pacientes.

Metodologia

Para a realização deste trabalho, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Public Medical Literature database (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por artigos em português e inglês contendo o termo “Doença de von Willebrand”, ou “von Willebrand’s Disease” em seu título.

Foi realizada uma pesquisa por artigos entre os anos de 2015 à 2025, e excluídos artigos repetidos e de revisão narrativa.

Após a pesquisa inicial, foram empregados os termos “tratamento”, “diagnóstico” e “terapia medicamentosa” separados e em combinação entre si para uma busca mais precisa dos temas de

interesse. E, após isso, foi realizada a leitura dos resumos de cada artigo, onde buscou-se por artigos tratando de comparar os diferentes tipos de DvW quanto aos tratamentos e diagnósticos mais comumente utilizados para a doença, e grupos ou casos específicos de pacientes com algum fator externo que altere a perspectiva de tratamento e/ou diagnóstico em relação aos demais pacientes.

Resultados

Resultados de busca

A busca inicial foi feita nas línguas portuguesa e inglesa. Nela foi feita a busca pela presença do termo “Doença de von Willebrand” ou sua tradução para outra língua no título do artigo e utilizada uma faixa limite de 10 anos como único critério de inclusão, o que levantou um total inicial de 8.947 artigos.

Na seguinte etapa foram empregados, junto dos parâmetros anteriores, o uso dos termos “tratamento”, “terapia” e “terapia medicamentosa” e suas traduções de forma isolada ou combinados entre si e, então, feita leitura dos resumos de artigos para determinar sua relevância para este trabalho. Tal processo contou com a exclusão de duplicatas e diminuiu o número de artigos selecionados para 72. Por fim, foi feita uma leitura detalhada dos artigos selecionados para escolher os mais alinhados no escopo do trabalho, resultando no número final de 28 artigos.

Diagnóstico

O diagnóstico de um caso de DvW, bem como a categorização de seu tipo, requer uma série de exames gerais, exames

específicos e a relação entre alguns deles. Os exames de maior importância clínica e os seus resultados esperados são destacados na tabela 1^{4, 5, 10, 13-15}.

Na interpretação dos exames, destaca-se a redução quase total de FvW na DvW tipo 3, que compromete o restante dos outros exames, sendo desnecessário um diagnóstico diferencial para o mesmo¹³. Além disso, em casos de FvW:Ag limítrofes, deve-se observar o histórico do paciente para assumir um possível diagnóstico de DvW tipo 1 ou Baixo FvW, subtipo com valores de FvW séricos mais próximos dos valores saudáveis¹⁶. Por fim, sem a realização correta de testes multiméricos, o tipo 2M pode vir a ser confundido com outros, em especial os tipos 1 e 2A^{15, 17}.

Tratamento

As diretrizes sobre o manejo de DvW de 2021 indicam o uso de tratamentos envolvendo doses exógenas de concentrados de FVIII e FvW, além do uso do fármaco desmopressina para pacientes com boa resposta ao mesmo. Por fim, compostos utilizados em tratamentos adjuvantes, como o ácido tranexâmico (TXA), que atua como um composto antifibrinolítico que diminui a frequência e intensidade de episódios de sangramento em portadores da doença^{18, 19}.

Desmopressina é um fármaco que atua na liberação de ambos os fatores armazenados em tecido endotelial, sendo indicado um teste para a responsividade do paciente ao fármaco. Entretanto, o fármaco é contraindicado para quadros dos tipos 3 e 2B da DvW, já que, no primeiro caso, não há quantidades relevantes dos fatores no organismo, enquanto nos do tipo 2B o

aumento do FvW alterado pode agravar quadros de trombocitopenia¹⁸.

O tratamento com infusões de concentrados de FvW e FVIII pode ser feito com fatores derivados do plasma (pdFvW/pdFVIII) ou produzidos com tecnologia recombinante (rFvW/FVIII), com o segundo caso apresentando menor variação entre amostras e uma produção não dependente de amostras humanas²⁰.

A aplicação destes concentrados pode ocorrer sob demanda nos episódios de sangramento dos fenótipos mais graves da doença. Contudo, o uso deles de forma profilática, aplicando doses de concentrados em intervalos predeterminados, proporciona uma redução no número e intensidade dos episódios de sangramento, como indicado nas Figuras 1A e 1B^{7, 21, 22}.

Condições especiais

Certos fatores não relacionados com o genótipo da doença que podem vir a afetar valores de exames laboratoriais são a idade e tipo sanguíneo do indivíduo. Aumento nos valores de FvW ocorrem, em média, 1% ao ano em pacientes saudáveis, e portadores de formas mais leves da doença, em especial do tipo 1, podem sim apresentar um processo similar durante seu envelhecimento^{12, 23, 24}. Entretanto, um aumento natural de FvW não se correlaciona, na maioria dos casos, com uma melhora no quadro de um paciente. Mas, uma vez que nem todo portador de DvW com valores limítrofes de FvW apresenta sintomas da doença, pacientes que conseguem chegar perto ou superar esses valores têm uma maior possibilidade de melhorar seu quadro clínico²³.

Tabela 1 - Exames diagnósticos de relevância para a DvW, suas características e resultados esperados

Exame	Função	Valores de referência	Alterações relevantes (n)	Diagnóstico diferencial
FvW:Ag	Mede quantidade circulante de FvW	> 50U/dL	1 (< 30U/dL)*, 3 (< 3U/dL)	-
FvW:GPiB	Mede capacidade de agregação do FvW à glicoproteína plaquetária	> 50U/dL	2A, 2B, 2M** (< 50U/dL)	-
FvW:CB	Mede capacidade de ligação com colágeno endotelial	> 50U/dL	2A, 2B, 2M** (< 50U/dL)	-
FVIII:C	Mede FVIII circulante	> 50U/dL	2N (< 50U/dL)	-
Multimérico	Exibe o padrão multimérico de FvW em modelo de eletroforese	Padrão multimérico normal	2A, 2B (padrão sem a exibição de MAPM) e 3 (ausência de FvW para formação de um padrão)	Tipos 2A e 2B
RIPA	Mede resposta plaquetária na ligação com FvW em diferentes doses de ristocetina	Respostas à doses normais ou elevadas de ristocetina (> 1 mg/mL)	2B (respostas à concentrações de ristocetina < 0,7 mg/mL)	Tipo 2B
FvW:RCo/ FvW:Ag	Relação calculada entre FVW:RCo e FvW: Ag	> 0,7	2A, 2B, 2M A3 (< 0,7)	Subtipo 2M relacionado à ligação com GPIb plaquetária (2M A1)
FvW:CB/ FvW:Ag	Relação calculada entre FVW:CB e FvW: Ag	> 0,7	2A, 2B, 2M A1 (< 0,7)	Subtipo 2M relacionado à ligação com colágeno endotelial (2M A3)
FVIII:B/ FvW:Ag	Relação calculada entre FVIII:B e FvW: Ag	> 0,7	2N (< 0,7)	Tipo 2N

FvW:Ag:Antígeno de fator de von Willebrand; FvW:GPiB: atividade do fator de von Willebrand com glicoproteína iB; FvW:CB: ligação do fator de von Willebrand ao colágeno; FVIII:C: fator VIII circulante; RIPA: agregação plaquetária induzida por ristocetina; MAPM: multímeros de alto peso molecular; GPIb: glicoproteína plaquetária.

* Subtipo denominado “Baixo FvW” pode apresentar resultados entre 30 à 50U/dL.

**Mutações 2M no sítio A1 e A3 podem vir a apresentar reduções mais extremas nos valores de FvW:GPiB e FvW:CB, respectivamente, mas isso não exclui alterações de menor grau no outro teste..

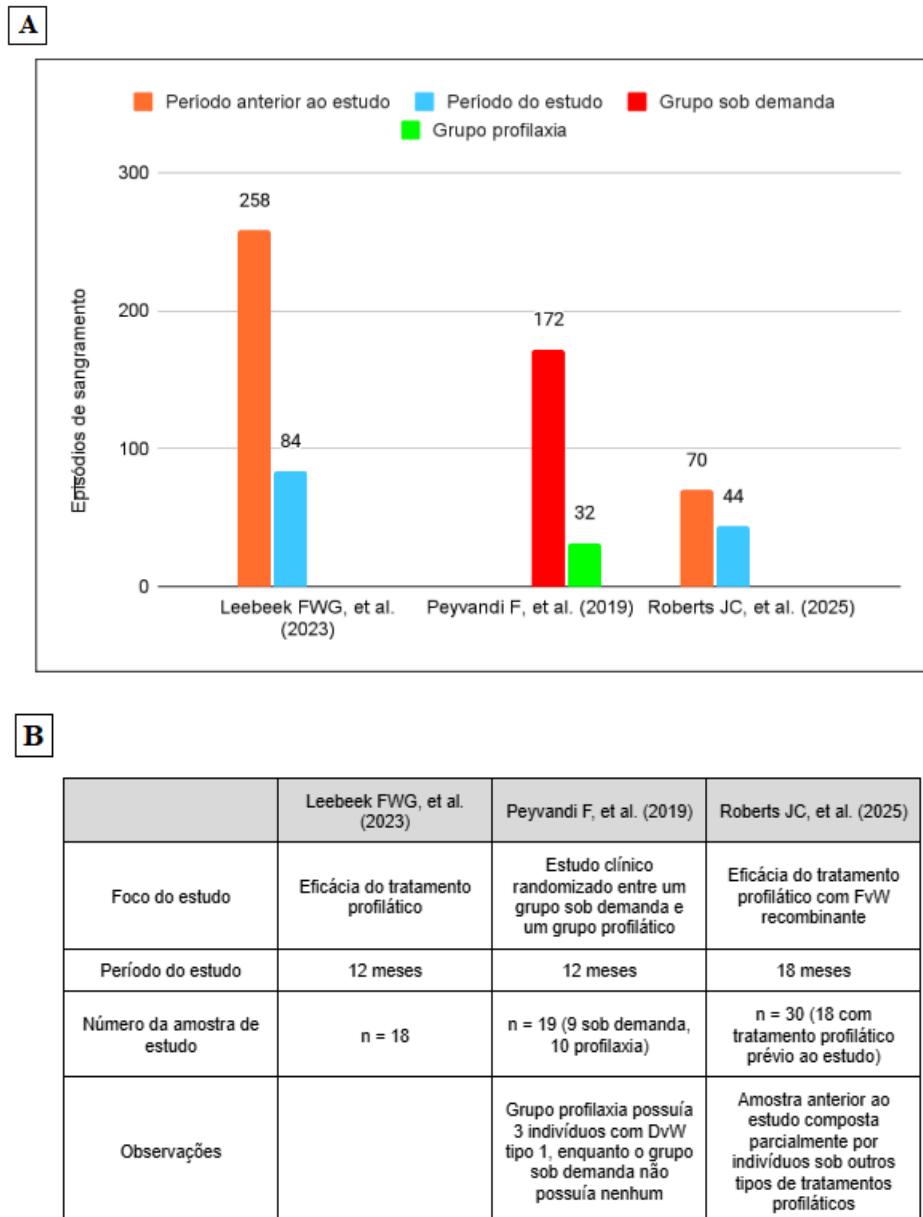


Figura 1 - (A) Número de episódios de sangramento em estudos sobre tratamento profilático de com infusões de FvW em pacientes de DvW. (B) Dados detalhados dos estudos abordados.

A variação no gene *ABO* também é uma grande responsável pela diferença entre níveis de FvW entre indivíduos de acordo com sua tipagem. Aqueles do tipo sanguíneo O apresentam valores ligeiramente reduzidos quando comparados com outras tipagens, com uma taxa de aumento de FvW relacionado à

idade do paciente igualmente reduzida. Tal ocorrência que, segundo os estudos abordados, pode se relacionar com a interação dos抗ígenos do sistema ABO, diretamente regulados pelo gene de mesmo nome, presentes nas moléculas de FvW²⁴⁻²⁶.

Outro caso a se chamar atenção é a DvW em pacientes do sexo feminino, em especial aquelas com variantes mais intensas da doença. Estas pacientes estão sujeitas a episódios de menorragia, para o qual se recomenda o uso de terapia hormonal, geralmente com uso de estrogênio ou progesterona^{14, 18}. Tratamentos profiláticos ou com desmopressina podem ser uma opção viável para prevenção dos episódios de sangramento, junto do uso de ácido tranexâmico como tratamento adjuvante^{18, 22}.

Mulheres em período gestacional não necessariamente apresentam complicações adicionais nos casos mais leves da doença, como no tipo 1, devido ao aumento na produção do FvW e FVIII²⁷. Porém, nos tipos 2B e 3, em específico, há um maior risco às gestantes. Na primeira variante isso ocorre devido ao aumento na produção de FvW anormal, que piora os quadros de trombocitopenia, e, no segundo, porque a gravidez do tipo 3 faz com que não haja aumento dos fatores mesmo na gravidez^{9, 28}.

Também se faz necessário o monitoramento dos níveis de FvW em quadros mais graves e no último trimestre da gestação, independente do tipo de DvW, utilizando os tratamentos adequados para cada caso a fim de manter, preferencialmente, os valores circulantes de FvW e FVIII superiores a 50 UI/dL a fim de evitar complicações durante o resto do período gestacional e no de parto^{14, 18, 27}.

Discussão

Com base nos dados apresentados, percebe-se que a DvW como um todo compõe um amplo espectro de condições

semelhantes porém não análogas, classificadas em tipos subtipos específicos. Devido a isso, a necessidade de diagnósticos diferenciais ocorre devido ao risco de uma ineficácia devido a um tratamento inadequado, ou até mesmo uma piora no quadro do paciente, como pode ocorrer com tratamentos de desmopressina com o tipo 2B.

Embora os estudos comparados no gráfico da figura 1 não tenham apresentado números amostrais expressivos em seus ensaios, o tratamento profilático apresenta melhorias significativas em episódios de sangramentos de portadores da doença, aumentando assim sua qualidade de vida de forma drástica para os fenótipos mais graves. Pacientes do sexo feminino são as que mais podem se beneficiar de um diagnóstico adequado e de profilaxias devido à redução em potencial de episódios de menorragia e problemas relacionados a gravidez, quando estas não optarem por terapias hormonais.

Por fim, atenta-se para a possibilidade de casos falso-positivos, com casos de tipo 1 e Baixo FvW apresentando quadros assintomáticos e reduções do FvW naturais como do gene *ABO*, e falso-negativos, ocasionados pelo aumento natural do FvW não-relacionado necessariamente com uma cura do quadro de DvW.

Conclusão

A DvW é uma doença hereditária de alta prevalência e heterogeneidade de quadros, cujo diagnóstico preciso pode ser desafiador. Contudo, a aplicação correta de tratamentos disponíveis e a interpretação precisa de cada caso pode melhorar até os quadros mais severos da enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. Jaffray J, Staber JM, Malvar J, et al. Laboratory misdiagnosis of von Willebrand disease in post-menarcheal females: A multi-center study. *Am J Hematol.* 2020;95(9):1022-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.25869>. Erratum in: *Am J Hematol.* 2020;95(11):1432-40. <https://doi.org/10.1002/ajh.26006>.
2. Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, et al. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood.* 2022;140(2):89-98. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021014810>.
3. Kalot MA, Husainat N, El Alayli A, et al. von Willebrand factor levels in the diagnosis of von Willebrand disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2022;6(1):62-71. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005430>.
4. Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* 2015;125(13):2029-37. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-528398>.
5. Favaloro EJ. The Role of the von Willebrand Factor Collagen-Binding Assay (VWF:CB) in the Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease (VWD) and Way Beyond: A Comprehensive 36-Year History. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(1):43-80. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1763259>.
6. Van Den Helm S, Letunica N, Barton R, et al. Changes in von Willebrand Factor Multimers, Concentration, and Function During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* 2023;24(4):268-76. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003152>.
7. Leebeek FWG, Peyvandi F, Tiede A, et al. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: Results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. *Eur J Haematol.* 2023;111(1):29-40. <https://doi.org/10.1111/ehj.13949>.
8. de Jong A, Eikenboom J. Von Willebrand disease mutation spectrum and associated mutation mechanisms. *Thromb Res.* 2017;159:65-75. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.09.025>.
9. Makhamreh MM, Russo ML, Karl T, et al. Type 2B von Willebrand Disease in Pregnancy: A Systematic Literature Review. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(2):201-216. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723799>.
10. Perez Botero J, Pruthi RK, Nichols WL, et al. von Willebrand disease type1/type 2N compound heterozygotes: diagnostic and management challenges. *Br J Haematol.* 2017;176(6):994-997. <https://doi.org/10.1111/bjh.14028>.
11. Tosetto A, Badiie Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2145-2154. <https://doi.org/10.1111/jth.14886>.
12. Seaman CD, Ragni MV. The Effect of Age on von Willebrand Factor and Bleeding Symptoms in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1159-1165. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713636>.
13. Favaloro EJ. Classification of von Willebrand disease in the context of modern contemporary von Willebrand factor testing methodologies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(6):952-957. <https://doi.org/10.1002/rth2.12392>.
14. Laffan M, Sathar J, Johnsen JM. von Willebrand disease: Diagnosis and treatment, treatment of women, and genomic approach to diagnosis. *Haemophilia.* 2021;27 Suppl 3:66-74. <https://doi.org/10.1111/hae.14050>.
15. Favaloro EJ, Mohammed S, Vong R, et al. How we diagnose 2M von Willebrand disease (VWD): Use of a strategic algorithmic approach to distinguish 2M VWD from other VWD types. *Haemophilia.* 2021;27(1):137-148. <https://doi.org/10.1111/hae.14204>.
16. Sidonio RF, Lavin M. Diagnostic pitfalls and conundrums in type 1 von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022;2022(1):618-623. <https://doi.org/10.1182/hepatology.2022000389>.
17. Favaloro EJ, Bonar RA, Mohammed S, et al. Type 2M von Willebrand disease - more often misidentified than correctly identified. *Haemophilia.* 2016;22(3):e145-55. <https://doi.org/10.1111/hae.12903>.
18. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):301-325. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>.
19. Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, et al. Efficacy of tranexamic acid for the prevention

-
- of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):e423-6.
<https://doi.org/10.1111/hae.13051>.
20. Gill JC, Castaman G, Windyga J, etc al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015;126(17): 2038-46.
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-629873>. Erratum in: *Blood*. 2016;127(22):2777. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711259>. Erratum in: *Blood*. 2020;136(21):24792480. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009144>.
21. Peyvandi F, Castaman G, Gresele P, et al. A phase III study comparing secondary long-term prophylaxis versus on-demand treatment with vWF/FVIII concentrates in severe inherited von Willebrand disease. *Blood Transfus*. 2019;17(5) :391-8. <https://doi.org/10.2450/2019.0183-18>.
22. Roberts JC, Janbain M, Marden JR, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in people with von Willebrand disease treated prophylactically with recombinant von Willebrand factor in the United States. *Expert Rev Hematol*. 2025;18(7):547-60. <https://doi.org/10.1080/17474086.2025.2504956>.
23. Laffan M. Can you grow out of von Willebrand disease? *Haemophilia*. 2017;23(6):807-9. <https://doi.org/10.1111/hae.13325>.
24. Chapin J. Von Willebrand disease in the elderly: clinical perspectives. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1531-41. <https://doi.org/10.2147/CIA.S136931>.
25. Albáñez S, Ogiwara K, Michels A, et al. Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5): 953-63. <https://doi.org/10.1111/jth.13294>.
26. Manderstedt E, Lind-Halldén C, Lethagen S, Halldén C. Genetic Variation in the von Willebrand Factor Gene in Swedish von Willebrand Disease Patients. *TH Open*. 2018;2(1):e39-e48. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618571>.
27. Castaman G, James PD. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):73-79. <https://doi.org/10.1111/ejh.13250>.
28. Makhamreh MM, Kass SL, Russo ML, etc al. Type 3 von Willebrand Disease in Pregnancy: A Systematic Literature Review. *Am J Perinatol*. 2021;38(5):436-48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700541>.