



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

MARIA CAROLINE RODRIGUES BEZERRA

**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: ABORDAGEM
ANALÍTICA E REFLEXIVA DESSAS DESORDENS HEMATOLÓGICAS**

**CAMPINA GRANDE
Dezembro de 2017**

MARIA CAROLINE RODRIGUES BEZERRA

carolinebezerra.mcrb@gmail.com

**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: ABORDAGEM
ANALÍTICA E REFLEXIVA DESSAS DESORDENS HEMATOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia

Área de concentração: Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Valéria
Morgiana Gualberto Duarte Moreira
Lima

CAMPINA GRANDE
Dezembro de 2017

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

B574d Bezerra, Maria Caroline Rodrigues.
Distúrbios Hemorrágicos Hereditários [manuscrito] :
abordagem analítica e reflexiva dessas desordens
hematológicas / Maria Caroline Rodrigues Bezerra. - 2017.
59 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto
Duarte Moreira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia -
CCBS."

1. Hemostasia. 2. Coagulação. 3. Desordens
Hemorrágicas Hereditárias. 4. Hemofilias.

21. ed. CDD 616.15

MARIA CAROLINE RODRIGUES BEZERRA

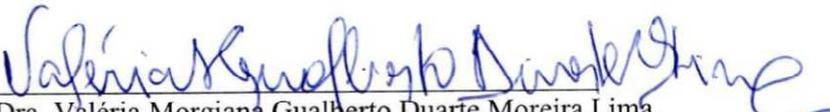
**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: ABORDAGEM
ANALÍTICA E REFLEXIVA DESSAS DESORDENS HEMATOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia da Universidade Estadual da
Paraíba, como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia

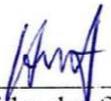
Área de concentração: Farmácia.

Aprovada em: 01/12/2017

BANCA EXAMINADORA



Prof.ª. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima
Universidade Estadual da Paraíba
(Orientadora)



Prof. Dr. Heronides dos Santos Pereira
Universidade Estadual da Paraíba
(Examinador)



Prof. Dr. Maria Auxiliadora Lins da Cunha
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
(Examinadora)

AGRADECIMENTOS

À Deus, o ser supremo, por me conceder uma vida saudável e feliz evoluindo a cada experiência, pelas graças e pela força a mim concedidas para que eu concretizasse esse sonho.

Como filha devota que sou, agradeço a minha mãe e rainha do céu, pela incansável intercessão desde a minha primeira hora de vida.

Aos meus pais, Carlos e Ana, pelos esforços contínuos em me proporcionar uma boa educação, fazendo o possível e o impossível para que nada me faltasse. A vocês, toda a minha gratidão e amor.

Ao meu irmão Antônio Neto, pela parceria, pelos cuidados, pelas risadas e pela infância incrível que compartilhamos.

Ao meu noivo e melhor amigo Francisco, por todo o amor, companheirismo, pela sua incansável boa vontade em me ajudar e por sempre me incentivar a continuar progredindo.

À toda “Família Buscapé”, de um modo especial a minha “Vó Nevinha” e ao meu “Vô Naza” (*in memoriam*), todos vocês sempre acreditaram em mim. De vocês sempre recebi os melhores conselhos e muito amor. Obrigada por tudo família.

À família “Agora chora Aurora”, Renata, Isabela, Eduardo, Natanael e de um modo bastante especial à Ísis e Sonaly, que foram as irmãs que o curso colocou no meu caminho desde o momento da classificação no vestibular. A todos vocês eu agradeço imensamente pela contribuição que tiveram na minha vida durante toda o percurso. Vocês tornaram a caminhada mais leve.

A todos os amigos que a vida me deu de presente, desde a infância até o presente momento, o apoio de vocês foi essencial para que eu me mantivesse forte na caminhada.

À equipe técnica da Farmácia Roval, de modo especial ao Farmacêutico Jair Dantas, pela acolhida, pelo aprendizado, pelo exemplo e pelas oportunidades que farão um diferencial na minha vida profissional.

À Profa. Dra. Valéria Morgiana, pela orientação, confiança, amizade, paciência e aprendizado. Agradeço por acreditar em mim e tornar a conclusão deste trabalho uma realidade. Obrigada por ser um exemplo de pessoa e profissional a ser seguido.

Aos Professores do departamento de Farmácia, pelo empenho em transmitir o conhecimento e pela contribuição que cada um deixou para a minha vida profissional.

À todos que contribuíram de alguma forma para a concretização desse sonho, o meu MUITO OBRIGADA.

RESUMO

A hemostasia é composta por uma sequência de eventos integrados entre vasos sanguíneos, plaquetas, fatores de coagulação, anticoagulantes naturais, proteínas da fibrinólise e seus inibidores. Os distúrbios hemorrágicos podem ser causados tanto por alterações vasculares e/ou plaquetárias, quanto por anomalias no processo de coagulação. Dentre os transtornos hematológicos, destaca-se a Doença de von Willebrand (DvW) que possui uma grande diversidade de apresentações clínicas, desde indivíduos completamente assintomáticos, manifestações hemorrágicas de intensidades variadas, até sintomatologia suficientemente grave. As Hemofilias A e B, consistem em alterações na hemostasia secundária, sendo assim caracterizadas como coagulopatias. Ambas representam doenças hemorrágicas, decorrentes de deficiências quantitativas ou qualitativas de sínteses dos fatores VIII e IX, respectivamente. Em adição, existem as doenças hemorrágicas hereditárias raras, reconhecidas condições autossômicas recessivas, que englobam as deficiências de fibrinogênio, protrombina, FV, FV+FVIII, FVII, FXI e FXIII. As DHH raras apresentam manifestações clínicas extremamente variáveis. Portanto, objetivou-se nesse estudo fazer um levantamento científico de caráter reflexivo na literatura atual sobre as peculiaridades dos distúrbios hemorrágicos hereditários mais comumente encontrados, baseando-se em dados mundiais, nacionais e estaduais. Para esse estudo foi utilizado o método de Revisão Integrativa (RI), a pesquisa foi realizada mediante busca nas bases da LILACS, Pub Med, Science Direct e Scielo. Atualmente, de acordo com os registros apresentados no *Hemophilia's Annual Global Survey*, há notificação de 295.866 casos de distúrbios hemorrágicos. De modo detalhado, sendo 184.723 casos de hemofilia (HA e HB), 71.648 casos de DvW e por fim 39.495 casos de DHH. Levando em consideração os dados demográficos referentes a esses distúrbios na população mundial e nacional é notória a necessidade da criação de medidas que solucionem e amenizem os impactos dessas desordens na saúde pública em geral, considerando que o Brasil se encontra entre os cinco primeiros países do ranking para todos os tipos de distúrbios hemorrágicos hereditários. Além das medidas de conscientização sobre esses distúrbios se faz necessário que a comunidade científica direcione os seus esforços para o desenvolvimento de outras metodologias de tratamento.

Palavras Chave: Hemostasia; Coagulação; Desordens Hemorrágicas Hereditárias.

ABSTRACT

Hemostasis is composed of a sequence of events integrated between blood vessels, platelets, coagulation factors, natural anticoagulants, fibrinolysis proteins and their inhibitors. Hemorrhagic disorders can be caused by both vascular and / or platelet abnormalities, and by anomalies in the coagulation process. Among the haematological disorders, we highlight the von Willebrand Disease (VWD), which has a great diversity of clinical presentations, ranging from completely asymptomatic individuals, hemorrhagic manifestations of varying intensities, to severe enough symptomatology. Hemophilia A and B consist of alterations in secondary hemostasis and are thus characterized as coagulopathies. Both represent hemorrhagic diseases, due to quantitative or qualitative deficiencies of factors VIII and IX, respectively. In addition, there are rare DHH, recognized autosomal recessive conditions, which encompass deficiencies of fibrinogen, prothrombin, FV, FV+FVIII, FVII, FXI e FXIII. Rare DHH have extremely variable clinical manifestations. Therefore, the objective of this study was to make a scientific survey of a reflexive nature in the current literature on the peculiarities of the most commonly encountered hereditary hemorrhagic disorders, based on global, national and local data. For this study, the Integrative Review (IR) method was used, the research was carried out by searching the bases of LILACS, Pub Med, Science Direct and Scielo. Currently, according to the records presented in the Hemophilia Annual Global Survey, 295,866 cases of hemorrhagic disorders are reported. In detail, 184,723 cases of haemophilia (HA and HB), 71,648 cases of DWW and finally 39,495 cases of DHH. Taking into account the demographic data related to these disorders in the world and national population, it is notorious that there is a need to create measures that solve and ameliorate the impacts of these disorders on public health in general, considering that Brazil is among the top five countries in the ranking for all types of inherited bleeding disorders. Além das medidas de conscientização sobre esses distúrbios se faz necessário que a comunidade científica direcione os seus esforços para o desenvolvimento de outras metodologias de tratamento.

Keywords: Hemostasis; Coagulation; Hereditary Haemorrhagic Disorders.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Fatores da coagulação sanguínea.....	17
Quadro 2 - Resumo do modelo da cascata da coagulação baseado em superfícies celulares.	25
Quadro 3 - Marcadores clínicos, laboratoriais e moleculares para o diagnóstico de DvW.....	32
Tabela 1 - Classificação da DvW de acordo com fenótipo clínico.....	31
Tabela 2 - Classificação das Hemofilias.....	35
Tabela 3 - Prevalência dos distúrbios hemorrágicos nos cinco países com maiores índices de ocorrência.....	40
Tabela 4 - Apresentação da prevalência mundial da Doença de von Willebrand em 2016..	42
Tabela 5 - Distribuição mundial das hemofilias por gênero.....	47
Tabela 6 - Distribuição dos casos de Hemofilias no Brasil.....	48
Tabela 7 - Distribuição das hemofilias por região geográfica no Brasil.....	48
Tabela 8 - Distribuição regional dos pacientes com hemofilia por gravidade.....	51
Tabela 9 - Distribuição mundial e nacional dos casos de outros distúrbios hemorrágicos....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema representativo da fase de iniciação da coagulação.....	18
Figura 2 - Representação do mecanismo da fase de amplificação.....	20
Figura 3 - Representação do mecanismo da fase de propagação da coagulação.....	21
Figura 4 - Modelo da cascata da coagulação baseado em superfícies celulares.....	22
Figura 5 - Representação do mecanismo da fibrinólise.....	24
Figura 6 - Modelo da hemostasia baseado em superfícies celulares.....	25
Figura 7 - Herança recessiva ligada ao cromossomo X.....	34
Figura 8 - Cálculo da dose de reposição do Fator deficiente.....	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição das DHH na região Nordeste.....	41
Gráfico 2 - Distribuição dos casos de DvW por Unidade Federativa, 2015.....	43
Gráfico 3 - Distribuição dos casos de DvW por tipo e subtipo.....	44
Gráfico 4 - Distribuição dos casos de Hemofilias na região Nordeste.....	49
Gráfico 5 - Distribuição nacional dos pacientes com Hemofilia A por gravidade.....	50
Gráfico 6 - Distribuição nacional dos pacientes com Hemofilia B por gravidade.....	50
Gráfico 7 - Percentual da situação de Hemofilia A por faixa etária.....	51
Gráfico 8 - Percentual da situação de Hemofilia B por faixa etária.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina Disfosfato
AT	Antitrombina
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
CTHs	Centros de Tratadores de Hemofilia
DDAVP	Teste de infusão com Desmopressina
DHH	Distúrbios Hemorrágicos Hereditários
DvW	Doença de Von Willebrand
EN-RBD	<i>European Network of Rare Bleeding Disorders</i>
FvW	Fator de Von Willebrand
FI	Fator I
FII	Fator II
FIII	Fator III
FIV	Fator IV
FV	Fator V
FVa	Fator V ativado
FVI	Fator VI
FVII	Fator VII
FVIIa	Fator VII ativado
FVIII	Fator VIII
FVIIIa	Fator VIII ativado
FIX	Fator IX
FIXa	Fator FIX ativado

FX	Fator X
FXa	Fator X ativado
FXI	Fator XI
FXIa	Fator XI ativado
FXII	Fator XII
FXIIa	Fator XII ativado
FXIII	Fator XIII
FXIIIa	Fator XIII ativado
FT	Fator Tecidual
FS	Fosfatidilserina
Gp	Glicoproteína
HA	Hemofilia A
HB	Hemofilia B
ISTH	<i>International Society of Thrombosis na Haemostasis</i>
ITI	Terapia de Indução de Imunotolerância
RIPA	Agglutinação Plaquetária Induzida por Ristocetina
PAI-1	Inibidor do Ativador de Plasminogênio - 1
PAR	Ativadores de Protease Plaquetária
PC	Proteína C
PDF	Produtos de Degradação da Fibrina
PG	Plasminogênio
PS	Proteína S
RI	Revisão Integrativa
TFPI	Inibidor da Via do Fator Tecidual
TP	Tempo de Protrombina
t-PA	Ativador de plasminogênio do tipo Tissular
TS	Tempo de Sangramento
TT	Tempo de Trombina
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
u-PA	Ativador de Plasminogênio do tipo uroquinase

WFH *World Federation Hemophilias*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1	Hemostasia e Coagulação.....	16
2.2	Iniciação.....	17
2.3	Amplificação.....	19
2.4	Propagação	21
2.5	Fibrinólise e regulação da hemostasia	23
2.6	Avaliação Laboratorial da Hemostasia.....	26
2.7	Distúrbios Hemorrágicos Hereditários (DHH).....	28
2.8	O Fator de von Willebrand.....	29
2.9	Doença de von Willebrand (DvW).....	30
2.10	Hemofilias	34
3	METODOLOGIA.....	39
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
5	CONCLUSÃO.....	55
6	REFERÊNCIAS.....	55

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é composta por uma sequência de eventos integrados entre vasos sanguíneos, plaquetas, fatores de coagulação, anticoagulantes naturais, proteínas da fibrinólise e seus inibidores. Esses componentes desempenham funções que vão desde a formação do coágulo sanguíneo até a dissolução do mesmo para que o fluxo sanguíneo seja restabelecido após o reparo da lesão vascular. Esse processo objetiva manter o sangue fluido e, quando necessário, interromper o sangramento proveniente de lesões vasculares (COSTA, 2015).

Após a ocorrência de uma lesão vascular, ocorre a vasoconstrição que limita o aporte de sangue para o local da lesão. Em seguida as plaquetas se agregam formando o tampão primário no local da lesão. Finalmente a coagulação sanguínea é estabelecida através da ativação sequencial de fatores presentes no plasma, que são responsáveis por formar o coágulo de fibrina, dando sustentação e forma ao coágulo secundário (FERREIRA, et al 2010).

Muitos fatores, genéticos ou adquiridos, podem contribuir para romper esse equilíbrio da hemostasia e fisiologia da coagulação sanguínea, induzindo a estados de hipercoagulabilidade, hipocoagulabilidade, ou mesmo ausência total de coagulabilidade sanguínea. Assim, defeitos em alguma das etapas desses processos podem acarretar alterações na resposta individual à essas lesões vasculares, exemplificadas através das manifestações hemorrágicas nos casos de distúrbios hemorrágicos hereditários (COSTA, 2015).

Dentro do contexto hematológico, os distúrbios hemorrágicos, abrangem diversas condições clínicas, sendo caracterizadas por hemorragias de gravidade variável em diferentes locais do corpo. Adicionalmente, podem ser de causa hereditária ou adquirida, relacionadas a doenças hematológicas ou a outras condições sistêmicas (REZENDE, 2010).

Os distúrbios hemorrágicos podem ser causados tanto por alterações vasculares e/ou plaquetárias, quanto por anomalias no processo de coagulação, associadas à deficiência de um dos seus fatores, sendo hereditárias ou adquiridas (COSTA, 2015).

Dentre os constituintes das desordens hemorrágicas hereditárias (DHH), temos a doença de von Willebrand (DvW), hemofilia A (HA) e hemofilia B (HB), que são as

condições patológicas mais prevalentes. Adicionalmente, também como DHH, os casos de afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, desfibrinogenemia, bem como as deficiências isoladas dos fatores II, V, VII, X, XI, XII e XIII (PINHEIRO et al, 2017).

O Fator de Von Willebrand (FvW) é produzido pelas células endoteliais e pelos megacariócitos. Corresponde a uma glicoproteína adesiva plasmática de estrutura multimérica, composta majoritariamente por dímeros de 500KDa polimerizados linearmente, com peso molecular variando de 500 KDa a 12.000KDa (ZAGO, 2013).

Possui papéis importantes na hemostasia, como a promoção da adesão das plaquetas à parede vascular lesada e a agregação plaquetária. Particularmente, no que se refere à agregação plaquetária, a função do FvW é importante em situações de cisalhamento, já que as plaquetas não conseguem manter a sua ligação ao endotélio sob estas forças sem que o FvW atue como intermediário. Assim, na presença de forças de cisalhamento, o FvW poderá adotar uma conformação alongada, permitindo assim ligar-se a plaquetas adjacentes, unindo-as (PINHEIRO et al, 2017).

Adicionalmente, o FvW também participa da coagulação sanguínea propriamente dita, realizando o transporte do fator VIII (FVIII), visando impedir a sua degradação proteolítica e a subseqüente ampliação da sua semivida. Assim, o FvW desempenha também um importante papel na manutenção adequada da concentração sérica do FVIII (ZAGO, 2013).

Dentre os transtornos hematológicos, destaca-se a Doença de von Willebrand (DvW) como a alteração hemorrágica hereditária mais frequente no mundo. Esta condição hematológica, representa uma doença hemorrágica, de fenótipo heterogêneo, causada por defeitos hereditários na concentração, estrutura ou função de FvW. (PINHEIRO et al, 2017).

A DvW possui uma grande diversidade de apresentações clínicas, desde indivíduos completamente assintomáticos, manifestações hemorrágicas de intensidades variadas, até sintomatologia suficiente grave para exigir tratamentos especializados na minoria dos casos devidamente confirmados de DvW (PINHEIRO et al, 2017).

Mediante a complexidade da hemostasia, é indiscutível a necessidade de ampliação das investigações científicas neste contexto hematológico, pois somente com os conhecimentos adequados sobre todos os seus constituintes é que teremos

possibilidades concretas de conhecermos detalhadamente sobre a fisiologia e patofisiologia da hemostasia (PINHEIRO, 2012; ZAGO, 2013). Assim, um melhor entendimento de diversos problemas clínicos importantes exige conhecimento adequado dos fatores da coagulação sanguínea, afim de entendemos transtornos como as coagulopatias hereditárias (ZAGO, 2013).

As Hemofilias A e B, consistem em alterações na hemostasia secundária, sendo assim caracterizadas como coagulopatias. Ambas representam doenças hemorrágicas, decorrentes de deficiências quantitativas ou qualitativas de sínteses dos fatores VIII e IX, respectivamente. Majoritariamente, as hemofilias são expressas por defeitos genéticos herdados como condições recessivas ligadas ao cromossomo X, que acometem quase que exclusivamente indivíduos do gênero masculino (PINHEIRO et al, 2017).

As hemofilias A e B são clinicamente indistinguíveis e são classificadas de acordo com a gravidade, podendo se manifestar na forma grave, moderada e leve. O paciente hemofílico grave terá história de hemorragias desde a infância, com o aparecimento posterior de sangramentos intra-articulares, hematomas musculares pós-traumáticos e mesmo espontâneos. Contudo, as formas leves de hemofilia podem trazer problemas diagnósticos, especialmente se o paciente é assintomático e/ou nunca foi submetido a procedimento cirúrgico (IRULEGUI, 2016).

Em adição, existem as DHH raras, reconhecidas condições autossômicas recessivas, que englobam as deficiências de fibrinogênio, protrombina, FV, FV+FVIII, FVII, FXI e FXIII. As DHH raras apresentam manifestações clínicas extremamente variáveis, desde manifestações leves até distúrbios hemorrágicos severos, principalmente nas deficiências dos fatores FV, FVII e FXI (IRULEGUI, 2016).

Portanto, objetivou-se nesse estudo fazer um levantamento científico de caráter reflexivo na literatura atual sobre as peculiaridades dos distúrbios hemorrágicos hereditários mais comumente encontrados, baseando-se em dados mundiais, nacionais e locais.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hemostasia e Coagulação

O sangue é o principal sistema de transporte do corpo e consiste em um líquido complexo no qual estão suspensos diversos tipos de células. As funções do sangue são dependentes do sistema circulatório, que é responsável por promover a energia necessária para que o sangue circule e seja distribuído por todo o organismo (COSTA, 2015).

O sistema hemostático consiste em um conjunto de processos minuciosamente regulados e com elevada eficiência, que inclui a parede vascular, as estruturas e os agentes vasoativos envolvidos na vasoconstrição e na vasodilatação, os fatores que levam à adesão e à agregação das plaquetas circulantes, formando o tampão hemostático, e à ativação dos fatores da cascata de coagulação, que levam à formação de coágulos de fibrina (BERGER et al, 2014).

Esse processo representa um complexo e eficiente mecanismo fisiológico de defesa contra a perda não controlada de sangue. O estado fluido normal do sangue que circula pelos vasos sanguíneos é mantido pela ação não trombogênica das paredes intactas das células endoteliais. O dano a esses vasos provoca uma resposta imediata que previne a perda de sangue (BERGER et al, 2014).

O mecanismo da coagulação, compreende interações complexas entre os vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico. Esses componentes desempenham funções que vão desde a formação do coágulo sanguíneo até a dissolução do mesmo para que o fluxo sanguíneo seja restabelecido após o reparo da lesão vascular (COSTA, 2015).

De modo simplificado, inicialmente, após a ocorrência de uma lesão vascular, ocorre a vasoconstrição local que limita o aporte de sangue para a região da lesão. Em seguida as plaquetas se agregam formando o tampão primário no local da lesão, ou seja, a hemostasia primária. Posteriormente, ocorre o processo de hemostasia secundária, onde a coagulação sanguínea é estabelecida através da ativação sequencial de fatores presentes no plasma, que são responsáveis por formar o coágulo de fibrina, dando sustentação e forma ao coágulo secundário (FERREIRA, et al 2010).

Nesse sentido, algumas considerações relevantes sobre os fatores da coagulação sanguínea estão apresentadas no Quadro 1:

Quadro 1: Fatores da coagulação sanguínea.

Nome Tradicional	Nomenclatura Preferida	Peso Molecular (Da)	Concentração Plasmática (µg/mL)	Função
Fibrinogênio	Fator I	340.000	2.600,0	Precursor
Protrombina	Fator II	72.000	100,0	Zimogênio
Fator tecidual	Fator III	44.000	NA	Cofator
Cálcio	Fator IV	40	100,0	Cofator
Proacelerina	Fator V	330.000	6,6	Procofator
Proconvertina	Fator VII	50.000	0,5	Zimogênio
Fator Anti-hemofílico	Fator VIII	285.000	0,2	Procofator
Fator de Chistmas	Fator IX	57.000	5,1	Zimogênio
Fator Stuart-Prower	Fator X	58.500	10,0	Zimogênio
Antecedente de tromboplastina plasmática	Fator XI	160.000	4,8	Zimogênio
Fator de Hageman	Fator XII	85.000	40,0	Zimogênio
Fator estabilizador de Fibrina	Fator XIII	320.000	20,0	Zimogênio
Fator de Fletcher	Precalcreína	90.000	40,0	Zimogênio
Fator de Fitzgerald*	Cinogênio de alto peso molecular	120.000	70,0	Zimogênio

Fonte: RODRIGUES, 2012.

Atualmente, o modelo da coagulação utilizado para o esse estudo se baseia nas superfícies celulares e substitui a tradicional hipótese da "cascata", propondo assim a ativação do processo de coagulação sobre diferentes superfícies celulares em quatro fases que se sobrepõem: iniciação, amplificação, propagação e finalização ou fibrinólise. Esse modelo permite um maior entendimento de como a hemostasia funciona in vivo e esclarece o mecanismo fisiopatológico de certos distúrbios da coagulação (FERREIRA, et al 2010).

2.2 Iniciação

A iniciação ocorre na superfície de células que contém o Fator Tecidual ou FT que está presente na superfície dos fibroblastos do estroma, das células mononucleares, dos macrófagos e das células endoteliais que não expõem TF ao sangue até que ocorra dano vascular ou inflamação. Esse fator está normalmente localizado no espaço extra vascular e é liberado em resposta a lesão vascular que expõe a matriz subendotelial, que

contém células que expressam o FT, aos componentes do sangue circulante no local da lesão. Essa etapa tem início com o processo de adesão plaquetária, que se dá através da ligação do fator de von Willebrand (FvW) circulante no plasma ao colágeno exposto na matriz extracelular e à Glicoproteína (Gp) Ib, presente na superfície plaquetária (BERGER et al, 2014).

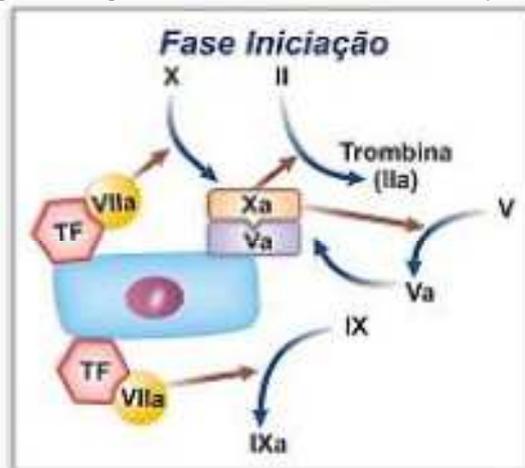
Uma vez próximas ao subendotélio, as plaquetas se ligam ao colágeno pela GpVI, fazendo com que haja uma sinalização em cascata e ativação das integrinas plaquetária, que mediam a ligação das plaquetas com o subendotélio, processo conhecido como adesão plaquetária. De maneira paralela ao processo plaquetário, o Fator Tecidual (FT), presente no subendotélio, é exposto e se liga ao FVII circulante no plasma, convertendo-o em FVIIa por proteases do sistema de coagulação (FERREIRA, 2010).

O FT atua como receptor e cofator para o FVII e é uma glicoproteína transmembrana que possui altos níveis de expressão no coração, cérebro, pulmão, testículos, placenta e rins. O complexo FT/ FVIIa resultante ativa os fatores IX e X. Esses fatores quando ativados possuem distintas e separadas funções na iniciação da coagulação (COSTA, 2015).

O FXa se liga ao FVa, proveniente dos grânulos alfa das plaquetas aderidas. Esse complexo recebe o nome de complexo protrombinase e converte pequenas quantidades de protrombina em trombina. A quantidade de trombina gerada no processo de iniciação, é insuficiente para a formação do coágulo, no entanto é suficiente para retroalimentar a coagulação através da ativação dos fatores V, VIII e XI e de receptores da superfície plaquetária. Acredita-se que as reações responsáveis pela iniciação da coagulação ocorram constantemente fora do espaço vascular em indivíduos saudáveis. Esse fenômeno, chamado coagulação basal, não leva à formação de coágulos em circunstâncias normais devido à ausência de componentes de alta massa molecular do processo de coagulação, como plaquetas e complexo fator VIII/FvW (COSTA, 2015).

Nesse contexto, com base no modelo da coagulação baseado em superfície celular, de modo esquemático a Figura 1 apresenta os eventos que se desenrolam na fase de iniciação.

Figura 1: Esquema representativo da fase de iniciação da coagulação



Fonte: Rodrigues, 2012.

Assim, o processo de coagulação prossegue para a fase de amplificação apenas quando algum dano vascular permite que plaquetas e fator VIII ligado ao FvW entrem em contato com tecido extra vascular (COSTA,2015).

2.3 Amplificação

A fase de amplificação prepara o sistema para a subsequente ativação e produção de trombina em grandes quantidades na fase de propagação. Quando um vaso é lesionado, as plaquetas passam para fora dos vasos e se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular no sítio da lesão, onde são parcialmente ativadas, levando a formação de um tampão plaquetário que é responsável pela hemostasia primária (FERREIRA et al, 2010).

Por conta do tamanho aumentado das plaquetas e do FVIII ligado ao FvW, esses só extravasam para o compartimento extracelular quando há a ocorrência de lesão vascular. É nesse momento que pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW, iniciando-se o processo hemostático que culmina na formação de fibrina estável e a consequente consolidação do tampão plaquetário inicial (BERGER et al, 2014).

A etapa de amplificação tem início a partir do momento que as pequenas quantidades produzidas na etapa de iniciação agem sobre os receptores plaquetário e sobre os fatores de coagulação. A ação da trombina acontece de várias formas, uma delas consiste na ligação da trombina com a GpIb, que provoca uma alteração conformacional da trombina e permite que haja a clivagem dos receptores Ativadores de Protease

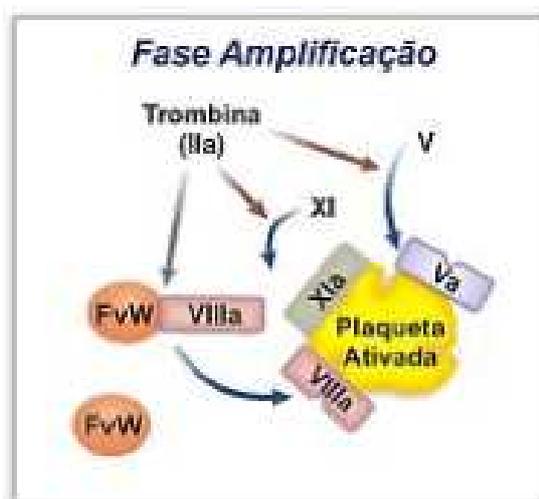
Plaquetária (PAR). Uma vez que os PAR são proteínas transmembrana que estão presentes nas plaquetas (COSTA, 2015).

Essa interação engatilha um processo de sinalização em cascata, que culmina na ativação plaquetária, resultando em várias alterações plaquetárias, tais como: mudança no citoesqueleto plaquetário com modificação da forma da plaqueta; (ii) aumento da expressão de Fosfatidilserina (FS) na superfície externa da plaqueta, fato crucial para o incremento da atividade coagulante; (iii) desgranulação plaquetária com liberação dos conteúdos dos grânulos a e denso. O conteúdo dos grânulos densos, em especial o Difosfato de Adenosina (ADP), exerce uma retroalimentação positiva nas plaquetas adjacentes para promover ativação plaquetária adicional (COSTA, 2015).

A trombina age ainda na ativação do FVIII e do FV ligado a plaquetas. O FV parcialmente ativado, presente nos grânulos alfa, é rapidamente convertido para a forma completamente ativa por ação da trombina ou do FXa. Enquanto que em relação ao FVIII a trombina ativa-o e promove a sua dissociação do FvW, permitindo o FvW mediar a adesão e agregação plaquetária no sítio da lesão. Além disso, pequenas quantidades de trombina ativam o FXI a FXIa na superfície da plaqueta durante essa fase. Adicionalmente, ativação do FXI pela trombina na superfície das plaquetas explica porque o FXII não é necessário para a hemostasia normal (BERGER et al, 2014).

De forma resumida e ilustrada, a Figura 2 apresenta os mecanismos que se desencadeiam durante a fase de amplificação.

Figura 2: Representação do mecanismo da fase de amplificação.



Fonte: Rodrigues, 2012.

Assim, simultaneamente, por mecanismos quimiotáticos, os fatores mencionados anteriormente são atraídos à superfície das plaquetas onde se inicia rapidamente a fase de propagação (COSTA, 2015).

2.4 Propagação

A fase de propagação se dá na superfície das plaquetas ativadas, aderidas e agregadas que se encontram no local da lesão. Os cofatores Va e VIIIa que estão ligados à superfície das plaquetas ativadas funcionam como plataforma para que haja o ancoramento de proteínas e formação dos complexos tenase e protrombinase (FERREIRA et al, 2010).

Primeiramente, o FIXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar às plaquetas das seguintes formas: Dependente e independente do FVIIIa. Quando dependente de FVIIIa, há a formação do complexo FIXa/VIIIa (complexo tenase), que vai ativar o FX na superfície plaquetária. O FXa quando se liga a plaqueta, forma um complexo com o FVa, que já está ligado à plaqueta, formando o complexo protrombinase, que converte protrombina em trombina. A trombina por sua vez, cliva o fibrinogênio em fibrina, liberando dois radicais aminados de subunidades A e P (fibrinopéptides A e B), convertendo assim o fibrinogênio em monômeros de fibrina. Esses monômeros vão e agregar em protofibrilas (COSTA, 2015).

A trombina formada ativa o FXIII em FXIIIa uma transglutaminase plasmática que catalisa a modificação covalente de fibrina o coágulo de fibrina. A trombina também ativa o FXI na superfície plaquetária através da retroalimentação positiva, podendo ativar o FIXa que por sua vez aumenta assim a geração de FXa. Por fim, a trombina pode clivar ainda o PAR-4 que contribui para mudanças na forma da plaqueta e maior estabilização do coágulo (BERGER et al, 2014).

Visando a demonstração esquemática dessa importante etapa da coagulação sanguínea, a Figura 3 contextualiza a fase de propagação da coagulação, culminando com a formação e estabilização do coágulo de fibrina.

2.5 Fibrinólise e regulação da hemostasia

Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT) (FERREIRA et al, 2010).

O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação. As proteínas C e S são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores procoagulantes FVa e FVIIIa. A proteína C é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A proteína C (PC) é ativada pela trombina, que está ligada à proteína transmembrânica trombomodulina (TM) na superfície das células endoteliais intactas. A atividade da PC é aumentada por outro cofator inibidor, também vitamina K dependente, a proteína S (PS) (ZAGO < 2013).

No plasma humano, aproximadamente 30% da PS circula como proteína livre, consistindo na fração que funciona como cofator da PC ativada. Um outro anticoagulante natural é a antitrombina (AT), a qual inibe a atividade da trombina e outras serino proteases, tais como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa. As células endoteliais produzem uma variedade de glicosaminoglicanos, que funcionam como sítios de ligação, de alta afinidade, para a AT, que são cruciais para uma rápida inativação da trombina (FERREIRA, 2010).

A via regulatória composta pelo sistema plasminogênio também possui um papel fundamental na degradação da rede de fibrina gerada a partir do processo de ativação do processo hemostático. Essa via é ativada por: ativador de plasminogênio do tipo tissular (t-PA) e ativador de plasminogênio tipo uroquinase (u-PA) (RODRIGUES et al, 2012).

A fibrinólise tem início a partir do momento que o Plasminogênio (Pg) circulante se adere ao coágulo e é convertido em plasmina através da ação do tPA, que é liberado pelo endotélio vascular. Uma vez formada a fibrina, ela atua como cofator para a conversão de Pg em plasmina, o principal mediador da fibrinólise. A plasmina cliva os resíduos de lisina das cadeias, e da molécula de fibrina, resultando na formação de produtos de degradação da fibrina. Essa estrutura de fibrina alterada deixa exposta a

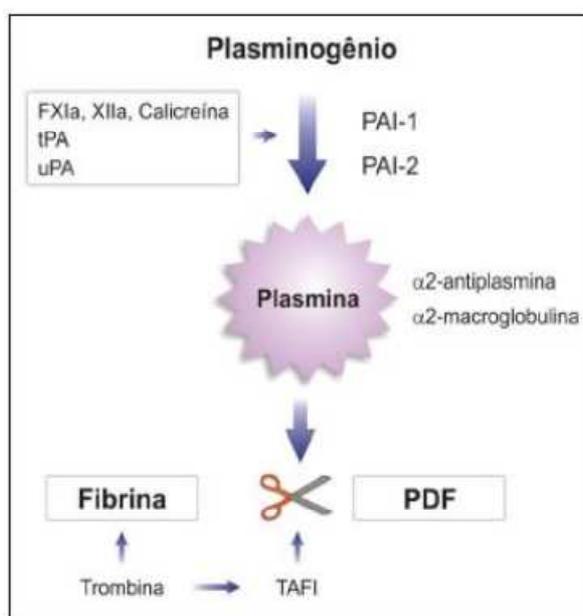
porção carboxi-terminal dos resíduos de lisina que propiciam sítios adicionais para a ligação de plasmina e t-PA que contribuem para a propagação da fibrinólise (RODRIGUES et al, 2012).

A fibrinólise é regulada pela ação do Inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), da α 2-antiplasmina (α 2-AP) e do TAFI. O PAI-1 é produzido pelo endotélio vascular e age inibindo o t-PA e o u-PA. A α 2-AP inibe a ação da plasmina. O TAFI elimina os resíduos carboxi-terminais de arginina e lisina da fibrina parcialmente degradada, havendo conseqüentemente, menor ligação e diminuição do plasminogênio na superfície da plaqueta (ZAGO, 2013).

A Figura 5 ilustra o mecanismo da conversão do plasminogênio em plasmina que é ativada pelos constituintes da fibrinólise: tPA e uPA. Em consequência disso ocorre a degradação da rede de fibrina e geração dos produtos de degradação de fibrina (PDF). Sendo a medida da concentração de PDF um ótimo marcador de atividade fibrinolítica (RODRIGUES et al, 2012).

Adicionalmente, sendo oportuno contextualizar que é possível as detecções de diferentes fragmentos de fibrina ou fibrinogênio degradados pela plasmina. O D-dímero é o único que deriva exclusivamente da fibrina e não do fibrinogênio, sendo específico para evidenciar a atividade fibrinolítica secundária à formação de fibrina, que ocorre em trombose e CIVD (ZAGO, 2013).

Figura 5: Representação do mecanismo da fibrinólise.



Fonte: Rodrigues, 2012.

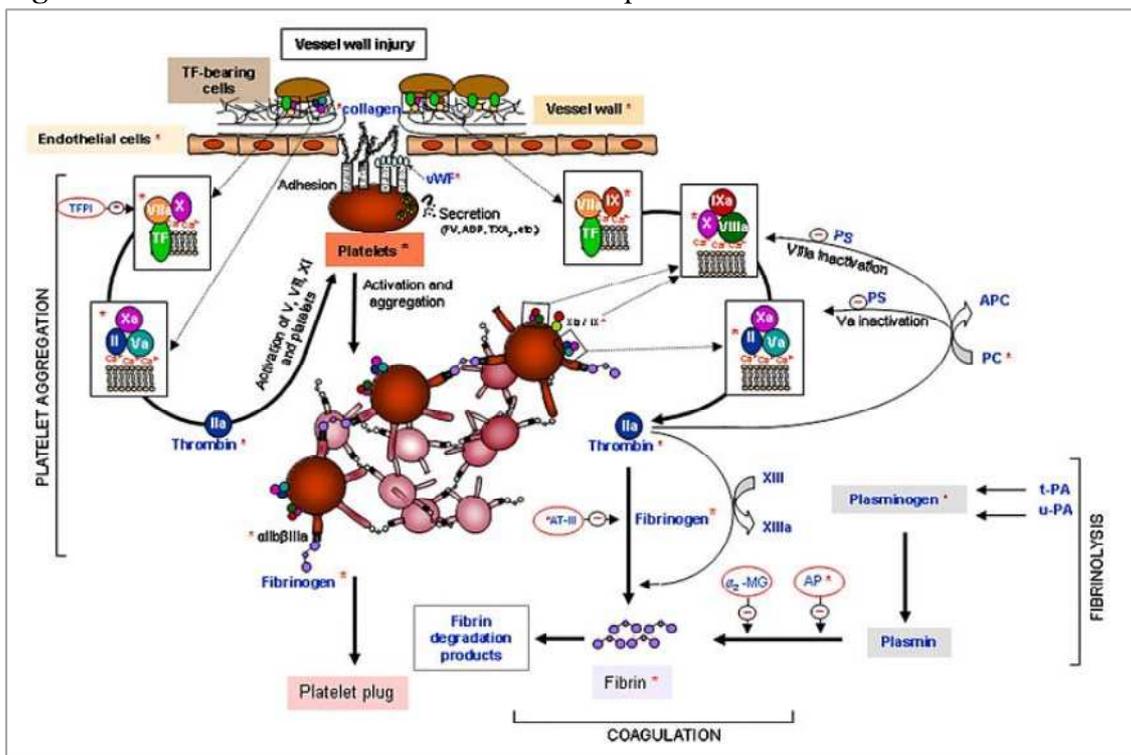
Por fim, mediante o somatório destas informações científicas relacionadas a coagulação sanguínea, de modo complementar, o **Quadro 2** e a **Figura 6** resumem a proposta do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares, adaptado de FERREIRA, 2010.

Quadro 2: Resumo do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.

Fases da Coagulação			
Iniciação	Amplificação	Propagação	Fibrinólise
Endotélio vascular e células sanguíneas circulantes são perturbados; Interação do FVIIa derivado do plasma com o FT.	Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII, e fator XI na superfície das plaquetas.	Produção de grande quantidade de trombina, formação de um tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea.	Processo da coagulação que evita oclusão trombótica ao redor das áreas íntegras dos vasos.

Fonte: FERREIRA, 2010.

Figura 6: Modelo da hemostasia baseado em superfícies celulares.



Fonte: Sajevic; Leonardi; Krizaj, 2011.

2.6 Avaliação laboratorial da hemostasia

A maior parte das alterações de coagulação pode ser investigada laboratorialmente de maneira rápida e eficaz. Sendo a primeira preocupação para um resultado fidedigno a coleta sanguínea adequada. A punção deve ser precisa e sem traumas, dando especial atenção ao emprego correto dos tubos de coleta à vácuo (BRASIL, 2012).

A finalidade da avaliação laboratorial da hemostasia é identificar as causas e definir a intensidade do defeito na hemostasia que está causando tanto doenças hemorrágicas como trombóticas. Ela é realizada *in vitro*, o que a torna distante do processo fisiológico, mas útil do ponto de vista prático (ZAGO, 2013).

É possível dividir os métodos laboratoriais para o diagnóstico das desordens hemostáticas em dois grupos. O primeiro grupo corresponde aos testes que avaliam a primeira parte do sistema hemostático, no qual atuam os vasos sanguíneos e as plaquetas enquanto o segundo grupo que corresponde aos testes que avaliam a segunda parte onde atuam os fatores da coagulação (CASTILLO, 2012).

Assim, para avaliar a primeira parte da hemostasia, ou fase celular, os principais exames laboratoriais são contagem automatizada de plaquetas, tempo de sangramento (TS), pelo método de Ivy, além do teste de agregação plaquetária (CASTILLO, 2012).

O TS é um teste laboratorial realizado *in vivo* que avalia a função hemostática das plaquetas, vasos e FvW. O TS se refere ao tempo de duração do sangramento de uma pequena incisão provocada com o auxílio de uma lanceta. Portanto, haverá prolongamento do TS quando houver a presença de doenças plaquetárias qualitativas, quantitativas, doenças vasculares primárias e doenças resultantes de defeitos de interação entre plaquetas e a parede dos vasos que alteram a adesão plaquetária a exemplo da doença von Willebrand, DVW (BRASIL, 2012).

Haverá prolongamento do TS também após a administração de medicamentos da classe dos AINES, sendo necessário então adiar a realização do exame por no mínimo duas semanas após o uso desses medicamentos. O TS não se encontra prolongado em pacientes com deficiências dos fatores da coagulação (REZENDE, 2010).

Com o advento da automação, o estudo da agregação plaquetária têm sido cada vez mais útil na avaliação dos transtornos hemorrágicos, através da investigação de diferentes vias de ativação plaquetária *in vitro*. Comumente diferentes agonistas

plaquetários têm sido empregados na prática, incluindo o colágeno, ADP, adrenalina, ácido araquidônico e trombina (ZAGO, 2013).

Adicionalmente, na agregação plaquetária, emprega-se também a ristocetina. Contudo é necessário saber que esta não é agente agregante plaquetário, pois produz apenas aglutinação das plaquetas na presença de FvW e da glicoproteína Ib da membrana plaquetária (ZAGO, 2013).

Nesse contexto de investigação laboratorial, a agregação plaquetária visa identificar o local do defeito hemostático relacionado aos vasos e plaquetas, podendo contribuir na caracterização diagnóstica da doença de von Willebrand e na púrpura de Bernard-Soulier (ZAGO, 2013).

Oportunamente, se necessário, para avaliar a fase plasmática da coagulação os principais exames são tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de trombina (TT), dosagem de fibrinogênio plasmático, quantificações dos PDF e D-Dímeros. Por fim, quando conveniente, as determinações isoladas das concentrações séricas dos fatores da coagulação para os diagnósticos diferenciais adequados dos transtornos hemorrágicos (REZENDE, 2010).

O TP mede o tempo necessário para a formação de um coagulo de fibrina após a adição de tromboplastina e cálcio ao plasma citratado, dando indicação sobre a quantidade total de protrombina presente no sangue. Seu valor de referência pode ser expresso em tempo (em torno de 14 segundos) ou em percentual (70-100%). O TP avalia os fatores V, VII, X, protrombina e fibrinogênio (CASTILLO, 2012). Assim, um TP prolongado pode indicar deficiências hereditárias, principalmente do fator VII ou adquiridas, como deficiência de vitamina K, doença hepática, coagulação intravascular disseminada ou uso de medicamentos (BRASIL, 2012).

O TTPA mede o tempo de ocorrência da coagulação após a adição de fosfolipídios e cálcio ao plasma, sendo seu valor de referência de cerca de 30 segundos (REZENDE, 2010). Representa um teste de triagem para a avaliação das deficiências dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina, fibrinogênio, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular (CASTILLO, 2012).

Um TP e/ou TTPA prolongados podem indicar que há deficiência de um ou mais dos fatores da coagulação, ou que pode haver um anticorpo circulante agindo como inibidor de uma maneira direcionada a um destes fatores, ou ainda que pode haver a presença de um tipo de lúpus anticoagulante. Um teste fácil e rápido, denominado teste de mistura, é capaz de diferenciar entre essas duas condições (REZENDE, 2010).

É possível que as doenças a exemplo da deficiência do fator XIII, DVW, deficiências leves de fatores da coagulação e deficiências de fatores da via da fibrinólise, não apresentem qualquer anormalidade dos testes de triagem descritos. Diante dessa situação, o paciente deve ser submetido a outros tipos de exames e/ou ser encaminhado para avaliação especializada (REZENDE, 2010).

No entanto, pode ser que haja alteração importante dos testes de coagulação, sem haver, contudo, história hemorrágica. Este é o caso das deficiências de pré-caliceína, F XII e cininogênio de alto peso molecular, que podem cursar com prolongamento significativo do TTPA sem nenhuma manifestação clínica de sangramento. Pode ocorrer ainda, que pacientes com deficiência de FVII e FXI possuam TP prolongado, sendo revelado apenas em exame pré-operatório ou periódico, sem história prévia de hemorragia (RODRIGUES et al, 2012).

2.7 Distúrbios Hemorrágicos Hereditários (DHH)

Diante dos componentes da coagulação e suas respectivas funções, é importante destacar a importância de cada um deles para o equilíbrio da cascata da coagulação. Portanto, havendo alguma alteração nos níveis de algum desses agentes, conseqüentemente a cascata da coagulação será diretamente atingida, levando ao desenvolvimento de problemas na hemostasia normal que podem comprometer qualquer uma das fases da coagulação. Dentre esses problemas relacionados ao processo da coagulação e seus componentes, destacam-se os distúrbios hemorrágicos (BRASIL, 2012).

Os distúrbios hemorrágicos podem ser causados tanto por alterações vasculares e/ou plaquetárias, quanto por anomalias no processo de coagulação, associadas à deficiência de um dos seus fatores (COSTA, 2015).

Os distúrbios hemorrágicos por deficiência de fatores da coagulação, são caracterizados através da deficiência de um ou mais desses fatores. Sob o olhar clínico, esses distúrbios se manifestam pela ocorrência de eventos hemorrágicos espontâneos ou em consequência de um trauma (REZENDE, 2010).

Sendo assim, esses distúrbios podem ser divididos em três grupos de acordo com o momento do processo de formação do coágulo em que acontece a alteração, podendo ser caracterizados em distúrbios primários, secundários e terciários (COSTA, 2015).

Os distúrbios primários ocorrem durante a formação do tampão primário, mais precisamente durante a adesão e agregação plaquetária. Os distúrbios secundários abrangem alterações que vão levar a diminuição da produção de trombina e da fibrina, conseqüentemente. Por fim, os distúrbios terciários como a deficiência ou disfunção congênita ou adquirida do fibrinogênio (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia) e deficiência do fator XIII (COSTA, 2015).

Os distúrbios hemorrágicos podem ser divididos em deficiências hereditárias ou adquiridas. Quando possuem caráter hereditário, se caracterizam como um grupo de doenças que provocam o desequilíbrio da hemostasia normal, levando à eventos hemorrágicos e são resultantes da deficiência de um ou mais fatores da coagulação, devido a uma ou mais mutações nos genes que codificam esses fatores. Assim, os pacientes acometidos pelos distúrbios hemorrágicos hereditários podem apresentar sangramento de gravidade variável, sendo esses de caráter espontâneo ou pós-traumático e esses sangramentos podem ser presentes ao nascimento ou apenas diagnosticados ocasionalmente (REZENDE, 2010).

Entre os distúrbios hemorrágicos hereditários a Doença de Von Willebrand se caracteriza por ser a mais prevalente, seguida pelas hemofilias. Ambas se caracterizam como distúrbios primário e secundário, respectivamente. Ambas constituem os principais casos entre as alterações congênitas da coagulação devido a sua prevalência e gravidade. Por fim, existem ainda os distúrbios hemorrágicos hereditários raros, que se caracterizam pela deficiência dos fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII (BRASIL, 2012).

2.8 O Fator de von Willebrand (FvW)

O Fator de von Willebrand se caracteriza por ser uma glicoproteína adesiva plasmática de estrutura multimérica, de alto peso molecular sintetizado pelas células endoteliais e pelos megacariócitos. Esse fator é armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos e das plaquetas, porém, quando produzido pelas células endoteliais são liberados continuamente (ZAGO, 2013).

As suas principais funções consistem na adesão das plaquetas à parede vascular lesada e a agregação plaquetária durante a hemostasia primária, atuando também na coagulação sanguínea como o transporte do fator VIII, protegendo-o da degradação proteolítica no plasma sanguíneo no decorrer da hemostasia secundária. No plasma, o fator von Willebrand e o fator VIII circulam formando um complexo, mantido por

ligações não covalentes, que é constituído por 99% de fator von Willebrand e 1% de fator V III coagulante (COSTA, 2015).

Os níveis de FvW circulantes no plasma apresentam características variáveis de modo que esses valores de sofrem influência de fatores a exemplo do sistema ABO, genótipo, raça, idade, exercício, estresse, psicológico, fármacos, gravidez, drogas, intervenções cirúrgicas, traumas e algumas doenças crônicas. Pode ocorrer ainda, variações atreladas aos níveis de estrógenos em mulheres pré-menopáusicas (MATOS; MAGALHÃES, 2011).

Por conta da considerada variação de valores à baixa associação entre o FvW e o aparecimento de eventos hemorrágicos, torna-se complicado determinar um valor que estabeleça que o paciente apresenta a doença de von Willebrand, sendo que alguns estudos mostram que valores abaixo de 30 UI/dL sejam bons indicadores da presença de mutações genéticas (MATOS; MAGALHÃES, 2011).

2.9 Doença de Von Willebrand (DvW)

Dentre as coagulopatias hereditárias existentes, a Doença de Von Willebrand (DvW) é a mais prevalente e é caracterizada por ser uma doença hemorrágica, resultante de defeitos hereditários na concentração, estrutura ou função do Fator de von Willebrand (FvW), acarretando em uma disfunção quantitativa ou qualitativa desse fator. (CARVALHO et al, 2013).

A doença pode ser adquirida de forma secundária a doenças malignas e autoimunes, ou pode ser congênita, sendo resultante de mutações no gene que codifica o Fator de Von Willebrand (MATOS; MAGALHÃES, 2011). Quando genética, a DvW é caracterizada por ser congênita, ou seja, adquirida antes do nascimento ou no primeiro mês de vida, e é transmitida com caráter autossômico dominante. O gene que codifica o FvW está localizado no braço curto do cromossomo 12 (COSTA, 2015).

Por se tratar de um distúrbio em sua maioria da hemostasia primária com algum reflexo na secundária, a DvW possui as suas principais manifestações decorrentes da não formação ou formação anômala do tampão primário. São consideradas, portanto, manifestações associadas à DvW as epistáxes, menorragia, hemorragias cutâneas, cirúrgicas, após o parto, extrações dentárias e feridas. Há situações em que os níveis de FVIII atingem valores significativamente baixos, podendo existir manifestações típicas

de hemofilia leve ou moderada, em que os doentes apresentam hemorragias articulares e musculares (COSTA, 2015).

Diante de uma gama de manifestações, há uma maneira igualmente vasta de classificar a DvW, contemporizando aspectos do fenótipo clínico, mecanismos fisiopatológicos e considerações terapêuticas, havendo assim três divisões principais, sendo que o tipo dois é subdividido em quatro subtipos (MATOS; MAGALHÃES, 2011). Sendo esta classificação da DVW, apresentada nos dados da Tabela 1 apresentada na sequência textual deste referencial teórico.

Tabela 1: Classificação da Doença de Von Willebrand de acordo com fenótipo clínico.

Tipo	Descrição
1	Deficiência quantitativa parcial do FvW
2	Defeitos qualitativos do FvW
2A	Redução da adesão plaquetária dependente do FvW e deficiência seletiva dos multímeros de alto peso molecular do FvW
2B	Aumento da afinidade FvW pela glicoproteína Ib plaquetária
2M	Redução da adesão plaquetária dependente do FvW sem deficiência seletiva dos multímeros de alto peso molecular do FvW
2N	Redução da capacidade de ligação do FvW ao fator VIII
3	Deficiência praticamente completa do FvW

Fonte: Adaptada de ZAGO, 2013

Mesmo em se tratando do distúrbio hereditário mais frequente, essa desordem frequentemente é subdiagnosticada, sendo esse diagnóstico baseado em três pilares, o primeiro deles é a história pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos, o segundo baseia-se na história familiar de manifestações hemorrágicas e o terceiro é a partir de exames laboratoriais que demonstrem um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FvW (FEDERICI, 2014).

Devido à variabilidade dos níveis plasmáticos do FvW na população e aos diversos tipos de manifestações, foi necessário a criação de métodos uniformes de diagnóstico da DvW. Então foram elaborados métodos baseados em questionários e escores hemorrágicos, que permitem estabelecer pontos de corte quantitativos para diferenciar indivíduos saudáveis de indivíduos doentes (IRULEGUI, 2016).

Os exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico da DvW compreendem diferentes testes, incluindo parâmetros de triagem não específicos como TS, TP e TTPa. Entretanto, com o advento de metodologias diagnósticas mais modernas, há o crescente

emprego de exames mais específicos contemplando até marcadores moleculares cruciais para a caracterização do diagnóstico diferencial da DvW (PARO, 2012).

Mediante a necessidade do conhecimento profundo do diagnóstico correto desta desordem hematológica, a união de marcadores clínicos, laboratoriais e padrões moleculares torna-se extremamente relevante na hematologia moderna. Assim, a união destes parâmetros está detalhada adequadamente no Quadro 3.

Quadro 3: Marcadores clínicos, laboratoriais e moleculares para o diagnóstico da DvW.

- **Marcadores clínicos para a doença de von Willebrand**

- Histórico clínico: Sangramento mucocutâneo e pós-operatório durante toda a vida, a ser coletado com questionários adequados para o cálculo do escore de gravidade de sangramento (BSS);
- Histórico familiar positivo para sangramento e/ou outras DvW;

- **Marcadores laboratoriais para o correto diagnóstico dos tipos de DvW**

Primeiro nível:

- FvW: atividade do cofator de ristocetina;
- Antígeno do FvW;
- Fator VIII;
- Aglutinação plaquetária induzida por ristocetina (RIPA);
- FvW: RCo/Ag e FVIII/FvW:Ag

Segundo nível:

- Estrutura multimérica do FvW em géis de baixa e alta resolução;
- Pró-peptídeo de FvW medido como uma proporção do antígeno FvW (FvWpp/FvW:Ag);
- Teste de infusão com Desmopressina (DDAVP);
- Ensaio de ligação do FVIII (FvW:FVIII B);

- **Marcadores moleculares para a confirmação do diagnóstico da DvW**

- Busca de grande deleção na DvW3
- Busca por mutações agrupadas em domínios específicos do FvW;

Ainda que a deficiência de FvW se caracterize por ser um distúrbio primário da hemostasia com características variáveis de distúrbio secundário devido à sua influência nos níveis de FVIII, as principais manifestações decorrem da não formação ou formação anômala do tampão primário. As manifestações mais comuns associadas à DvW são: a epistaxis, menorragia, hemorragias cutâneas, hemorragia cirúrgicas ou após o parto, sangramentos em extrações dentárias e em feridas. Em situações em que os níveis de FVIII atingem valores significativamente baixos, poderão existir manifestações típicas de hemofilia leve ou moderada, em que os doentes apresentam hemorragias articulares e musculares (COSTA, 2015).

Objetivando uniformizar os critérios diagnósticos da DvW, foram elaborados recentemente um questionário e um score hemorrágico (*Bleeding score*), que permitem estabelecer *cut-offs* quantitativos para diferenciar doentes de indivíduos saudáveis, conforme relato de FEDERICI, 2014.

Diante dessa variabilidade de manifestações, o tratamento dos pacientes com doença de von Willebrand é baseado em três estratégias: Provocar o aumento das concentrações plasmáticas de FvW através da secreção de estoques endógenos por estimulação das células endoteliais pela vasopressina; Repor os níveis do FvW através da infusão de concentrados desse fator; Utilizar os agentes que promovem a hemostasia e a cicatrização tecidual, sem causar alteração substancial nas concentrações plasmáticas do fator von Willebrand (CARVALHO et al, 2013).

Essas alternativas serão utilizadas de acordo com o tipo e gravidade da doença de von Willebrand, gravidade da manifestação hemorrágica e a natureza do sangramento atual ou em potencial. Contudo, de acordo com a situação, mais de uma dessas opções terapêuticas poderá ser usada em conjunto (CARVALHO et al, 2013).

De uma maneira geral, os pacientes portadores de DvW de caráter menos severo respondem à administração de DDAVP, mesmo que a presença de FvW:Ag inferior a 10 IU/dL indique um aumento não significativo nos níveis de FvW e FVIII (COSTA, 2015).

Contudo, os pacientes que possuem os tipos 2 de caráter mais severo e do tipo 3 geralmente não respondem à administração de DDAVP e o tratamento consiste essencialmente na administração de concentrados de FVIII/FvW, que também é indicada nos doentes do tipo 1 que não respondem à administração de DDAVP. Além disso, doentes com fenótipos graves, a exemplo da DvW tipo 3, poderão ser submetidos a

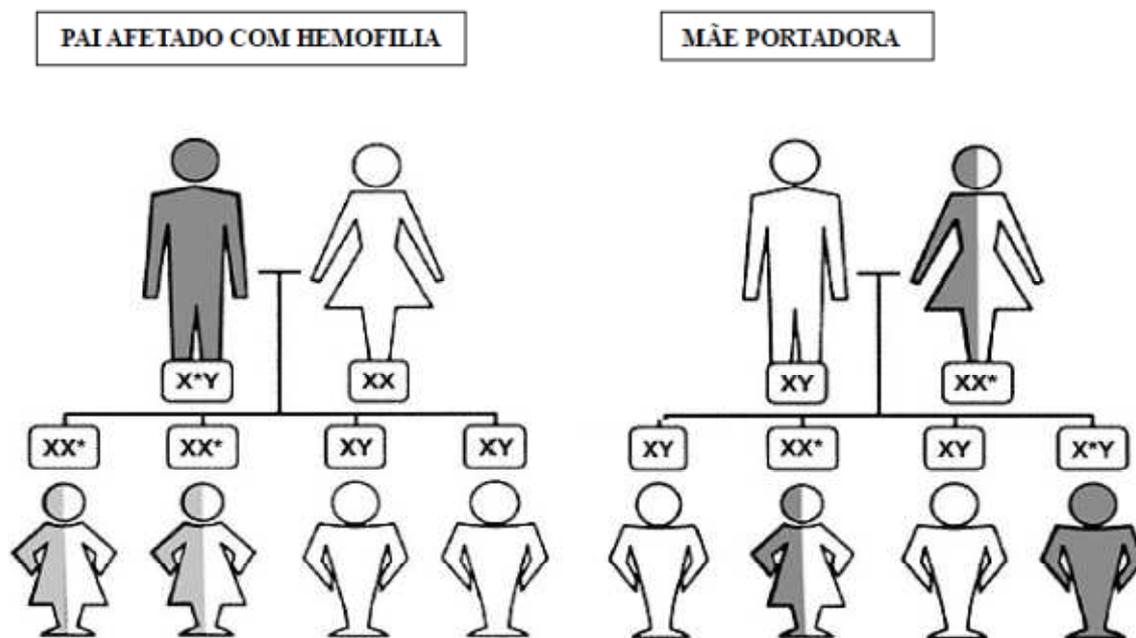
terapêutica profilática de longa duração (COSTA, 2015). Adicionalmente, a utilização de tratamentos adjuvantes poderá também ser utilizada, à semelhança de outros distúrbios hemorrágicos, como por exemplo o uso de antifibrinolíticos, concentrados de plaquetas e anticoncepcionais (PINTO, 2016).

2.10 Hemofilias

Dentro das desordens hemorrágicas hereditárias ou adquiridas, destacam-se os quadros de Hemofilia A (Hemofilia Clássica) e Hemofilia B (Doença de Christmas). Majoritariamente, representam doenças hemorrágicas hereditárias, recessivas ligada ao cromossomo X, decorrentes de mutações genéticas que acarretam em deficiências quantitativas ou qualitativas dos fatores VIII e IX, respectivamente.

Assim como mostra a Figura 7, as manifestações clínicas apresentadas pelos homens se devem a presença de apenas um cromossomo X, enquanto que as mulheres possuem dois cromossomos X possuem probabilidade de serem apenas portadoras, de modo que, raramente são afetadas pela doença (MONTE, 2016).

Figura 7: Herança recessiva ligada ao cromossomo X.



Fonte: Monte, 2016.

Entretanto, as formas adquiridas são mais raras e resultam do desenvolvimento de auto anticorpos, associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática (MONTE, 2016).

A hemofilia A é a mais comum e representa cerca de 80% dos casos, com uma frequência estimada em 1/5.000 a 1/10.000 nascimentos masculinos, enquanto que a hemofilia B tem frequência de 1/30.000 nascimentos masculinos.

Sendo caracterizadas clinicamente por episódios de sangramentos espontâneos (ZAGO, 2013). Entretanto, não há como diferenciar ambos os tipos clinicamente, sendo necessária a dosagem dos fatores VIII e IX da coagulação para que se tenha um diagnóstico (MONTE, 2016).

Até a década de 1950 o diagnóstico da hemofilia era feito a partir da história clínica do paciente. O diagnóstico laboratorial só foi possível em 1953 por Biggs, que realizou pesquisas sobre o teste de geração de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa). Esse teste, que objetiva avaliar os fatores da chamada via intrínseca da coagulação, isto é, deficiência dos fatores VIII, IX, XI e XII, se encontra aumentado na hemofilia. Por outro lado, o Tempo de Protrombina, que avalia os fatores da chamada via extrínseca da coagulação, ou seja, os fatores II, V, VII e X, encontra-se normal (KONKLE; HUSTON; FLETCHER, 2015).

O TTPa é baseado na calcificação do plasma na presença de grande quantidade de fosfolípido e de um ativador do sistema de contato. Ele se encontra aumentado na hemofilia grave e moderada e pode estar normal na hemofilia leve, sendo um teste de triagem que possui grande utilidade. Sendo assim, mesmo que o TTPa esteja normal, se um paciente apresenta história clínica sugestiva de hemofilia, a dosagem dos fatores de coagulação deve ser realizada, através da quantificação da atividade coagulante do FVIII ou FIX, através de testes funcionais da coagulação (BRASIL, 2012; KONKLE; HUSTON; FLETCHER, 2015).

A frequência e a gravidade do quadro hemorrágico geralmente estão associadas com as concentrações plasmáticas do fator deficiente, de modo que a gravidade é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator. A Tabela 2 mostra o consenso da *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) quanto à classificação da hemofilia, abrangendo conjuntamente as hemofilias A e B e os níveis séricos dos fatores coagulantes FVIII ou FIX, respectivamente.

Tabela 2: Classificação das Hemofilias.

Classificação	Nível de fator (VIII ou IX)
< 0,01 UI/mL (<1% do normal)	Grave

0.01 – 0.05 UI/mL (1% - 5% do normal)	Moderada
>0.05 - <0.40 UI/mL (> 5% - < 4% do normal)	Leve

Fonte: ISTH, 2001.

As hemofilias caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de sangramentos, que ocorrem após traumatismos de intensidade mínima. Contudo, muitas manifestações hemorrágicas peculiares às hemofilias, como as hemartroses e os sangramentos musculares, muitas vezes acontecem sem associação com traumas evidentes (MONTE, 2016).

Os pacientes com deficiências graves apresentam manifestações hemorrágicas de repetição e hemartroses graves, as quais, quando não tratadas adequadamente, evoluem para artropatias crônicas e incapacitantes. Na hemofilia moderada, os hematomas e hemartroses estão secundários a pequenos traumas, sangramentos excessivos após cirurgia e avulsão dentária. Nas formas leves de hemofilia, os sangramentos somente ocorrem após traumas ou cirurgias, porém podem apresentar hemartroses espontâneas, especialmente em articulações onde previamente ocorreu hemorragia pós-traumática não tratada corretamente. Quando os níveis plasmáticos de fator deficiente estão acima de 40%, não há manifestações hemorrágicas (PINTO, 2016).

A hemofilia não tem cura, sendo o tratamento baseado na reposição do fator de coagulação deficiente, que pode ser de origem plasmática ou recombinante, conforme Figura 8. A abordagem é complexa e inclui o uso de terapia de reposição de concentrado do fator deficiente, tratamento adjuvante, preventivo e o tratamento das complicações associadas à hemofilia (BRASIL, 2015 B; MONTE, 2016).

Figura 8: Cálculo da dose de reposição do Fator deficiente.

O cálculo da dose de reposição é baseado na seguinte fórmula:

$$\text{Unidades Internacionais (UI) de ator VIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta$$

Onde: $\Delta = \% \text{ de fator a ser elevado} - \% \text{ de fator residual endógeno}$

Fonte: PINTO, 2016.

O atendimento aos hemofílicos no Brasil vem ganhando vários ajustes e modificações na tentativa de melhorias no atendimento e na qualidade de vida dos pacientes que fazem uso desse programa. Nos últimos anos foram criados alguns programas de apoio aos hemofílicos, objetivando auxiliar no tratamento desses pacientes. Assim, de modo a contribuir de maneira significativa com o bem-estar físico e mental e

ainda na tentativa de aumentar a expectativa de vida desses pacientes, uma vez que as complicações relacionadas a doença são controladas (RODRIGUES, 2015).

Reduzir sangramentos, prevenir o desenvolvimento das artropatias hemofílicas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes é o objetivo do tratamento profilático, com doses escalonadas do fator de coagulação deficiente para indivíduos acometidos por hemofilia A e B graves (SILINGOWSCHI, 2015).

O tratamento de profilaxia é de caráter preventivo e superior a 45 semanas ao ano e consiste na administração do fator deficiente, afim de mantê-lo elevado mesmo não havendo manifestações hemorrágicas. Esse tipo de tratamento tem sido bastante utilizado por todo o mundo (PINTO, 2016).

Assim como qualquer patologia, as hemofílias possuem uma gama de complicações, algumas relacionadas aos sangramentos, incluindo artropatia hemofílica e pseudotumor hemofílico. Adicionalmente, outras complicações secundárias ao tratamento, como a doenças transmissíveis por infusões sanguíneas e o desenvolvimento de inibidores contra o fator deficiente, que constitui a principal complicação decorrente do tratamento (IRULEGI, 2016).

Os anticorpos neutralizadores resultam de uma resposta imune complexa, multifatorial, envolvendo tanto fatores de risco genéticos quanto ambientais. O tratamento do paciente hemofílico com inibidor é mais difícil. Por serem resistentes ao tratamento habitual, esses pacientes estão sujeitos a maiores complicações, com subsequente aumento da morbidade e piora na qualidade de vida. A Terapia de Indução de Imunotolerância (ITI) é o único tratamento capaz de erradicar o inibidor e se baseia na administração regular, contínua e prolongada do fator deficiente a fim de induzir uma tolerância do sistema imunológico (BRASIL, 2012).

Por último, os distúrbios hemorrágicos da coagulação, que representam 3-4% de todo o somatório de desordens hemorrágicas de cunho hereditário. Se caracterizam por serem transmitidas na forma de traços autossômicos recessivos. São constituídos por um heterogêneo grupo de desordens hemorrágicas, a exemplo das deficiências hereditárias de fibrinogênio, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII e deficiências combinadas de FV e FVIII (PEYVANDI et al, 2012).

Para esse grupo de desordens tão raras, a prevalência estimada é de 1/500.000 ou 1/2.000.000, de modo que ainda foram registradas prevalências de até 1/20.000 quando em casamentos consanguíneos (FISGIN et al, 2012).

Ainda que boa parte dos pacientes não apresentem sintomas, as manifestações clínicas mais características desses distúrbios são hematomas e hemorragias nas mucosas e na derme a exemplo de equimoses, epistaxis, sangramento gengival e menorragia. Existem ainda relatos de hemartroses, hematomas e hemorragias do sistema nervoso central. A frequência e a gravidade estão relacionadas ao tipo e ao nível da deficiência dos fatores responsáveis pelos sintomas (FISGIN et al, 2012).

Por se tratar de um grupo de desordens com uma baixa prevalência ou pela ausência de estudos que englobem todas as deficiências, de uma maneira geral e precisa, ainda são escassas as diretrizes e políticas necessárias para um manejo correto dos pacientes acometidos por esses distúrbios (PEYVANDI et al, 2012).

Em consequência disso, foi criada a *European Network of Rare Bleeding Disorders* (EN-RBD), uma rede europeia criada para garantir um registro máximo de dados a respeito das desordens hemorrágicas de caráter hereditário. Inicialmente esse projeto se limita ao registro de dados prevalentes na Europa, no entanto, existe a proposta de inclusão de outros centros distribuídos pelo mundo (PEYVANDI et al, 2012).

O tratamento atualmente empregado para essas desordens, depende da estabilidade e da localização do sangramento (FISGIN et al, 2012). É baseado na administração de crioprecipitado, plasma congelado fresco ou plasma inativado por vírus. Os de baixa gravidade normalmente são controlados através da administração de agentes antifibrinolíticos (PEYVANDI et al, 2012).

Em vista das características particulares de cada uma das desordens pertencentes ao grupo dos distúrbios hemorrágicos hereditários, sendo eles raros ou não, é de extrema importância a construção de um perfil atualizado e geral de pacientes acometidos por esses distúrbios, de modo que se detalhe a situação mundial e nacional dessas desordens.

3 METODOLOGIA

Para esse estudo foi utilizado o método de Revisão Integrativa (RI), que busca reunir, analisar de forma crítica e proporcionar a síntese de determinado tema, proporcionando melhorias aos cuidados prestados aos pacientes e um saber crítico para as condutas e tomadas de decisões (MENDES, 2008).

O desenvolvimento desse método é constituído por seis etapas básicas, sendo a primeira delas a identificação do tema e da questão norteadora; A segunda consiste em estabelecer os critérios de inclusão e exclusão dos estudos; A terceira busca especificar as informações a serem retiradas dos estudos selecionados; A quarta baseia-se na elaboração de uma análise criteriosa dos estudos selecionados; A quinta abrange a discussão de resultados; E por fim, a sexta aborda a conclusão e apresentação dos achados da revisão integrativa.

A pesquisa foi realizada mediante busca nas bases da LILACS, Pub Med, Science Direct e Scielo. Durante a busca foram utilizadas palavras-chave de forma integrada: “desordens hemorrágicas hereditárias” e de forma individual: Hemostasia, coagulação, hemofilias, doença de von Willebrand, desordens hemorrágicas raras.

Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos publicados nos últimos sete anos (2010 – 2017), nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critério de exclusão, artigos e pesquisas sem contribuições consideráveis à temática do estudo.

Após o levantamento dos artigos publicados na área do tema, procedeu-se à seleção dos artigos, inicialmente com base no título e, posteriormente, pela leitura dos resumos daqueles que mostraram ser relevantes. Por último, sempre que possível, obteve-se a versão completa dos artigos cujo resumo demonstrou conter informação pertinente no âmbito da abordagem clínica dos distúrbios hemorrágicos hereditários.

Em relação as considerações éticas, em razão da pesquisa se tratar de uma revisão integrativa que tem como objetivo discorrer e conscientizar sobre a problemática exposta, esse estudo se manteve isento de encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e conseqüente submissão para normatização de pesquisas em seres humanos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em meados de 2017, contemplando dados de 113 países com informações coletadas no ano de 2016, foi publicada a edição mais recente do *Hemophilia's Annual Global Survey*, sob a coordenação da *World Federation of Hemophilia* (WFH). Esta publicação científica apresenta dados mundiais dos distúrbios hemorrágicos, incluindo notificações de portadores de doença de von Willebrand, hemofilias A e B, além de outras doenças hemorrágicas raras distribuídas ao redor do mundo (WHF, 2017)

Atualmente, de acordo com os registros apresentados no *Hemophilia's Annual Global Survey*, há notificação de 295.866 casos de distúrbios hemorrágicos. De modo detalhado, sendo 184.723 casos de hemofilia (HA e HB), 71.648 casos de DvW e por fim 39.495 casos de DHH. Sendo necessário destacar o aumento de 17.296 (5,6%) casos novos em relação ao período de 2014-2015, conforme publicação prévia desta mesma instituição (WFH, 2017).

A Tabela 3 evidencia dados estatísticos relevantes sobre os distúrbios hemorrágicos ao redor do mundo. Apresentando merecido destaque as informações concernentes ao Brasil. Particularmente, na totalidade dos países analisados, o Brasil se destacando por apresentar em números absolutos a terceira e quarta maior população de pacientes com doença de Von Willebrand e hemofilia, respectivamente. Além da quinta posição no que se refere as outras desordens hemorrágicas, conforme os dados da WHF, 2017.

Tabela 3: Prevalência dos distúrbios hemorrágicos nos cinco países com maiores índices de ocorrência.

	População	Pessoas portadoras de Hemofilia A e B	Pessoas portadoras de Doença de Von Willebrand	Pessoas com outras desordens hemorrágicas
Estados Unidos	323.127.513	16.949	11.118	5.147
Reino Unido	65.637.239	8.031	10.627	7.971
China	1.378.665.000	14.390	72	90
Índia	1.324.171.354	18.353	532	357
Brasil	207.652.865	12.119	7.811	2.872

Fonte: WFH, 2017.

No contexto nacional, é notória a necessidade de registros numéricos atualizados de portadores com coagulopatias e outras doenças hemorrágicas hereditárias.

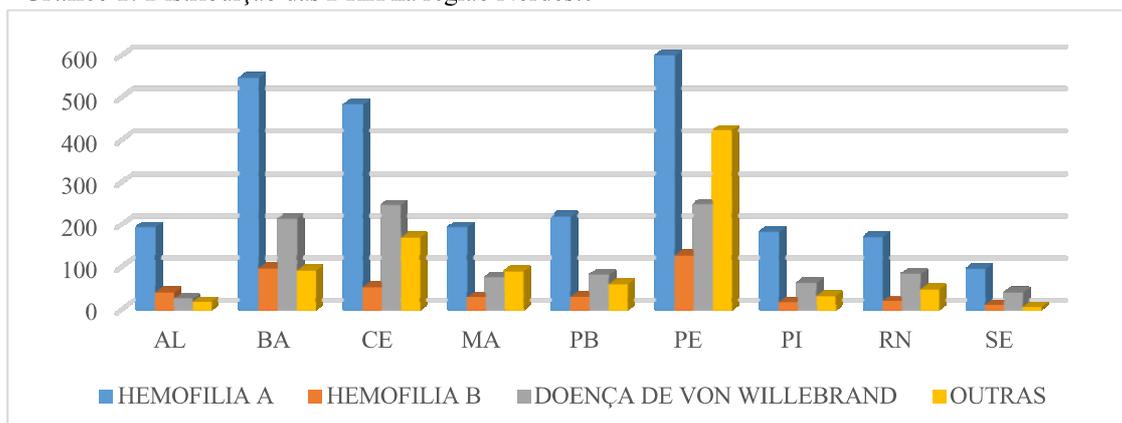
Especialmente, no que se refere aos transtornos hemorrágicos mais frequentes, contemplando a prevalência das hemofilias, assim como suas evoluções clínicas e tratamentos realizados. Ressalte-se, também, que são doenças que apresentam um tratamento de alto custo, decorrente do valor dos medicamentos pró-coagulantes utilizados para o tratamento, atualmente importados em sua totalidade e financiados pelo Ministério da Saúde.

Diante deste panorama, o Ministério da Saúde implantou o sistema informatizado Hemovida *Web Coagulopatias*, em janeiro de 2009. Dessa forma objetivando a sistematização do cadastro nacional dos portadores de coagulopatias e outros distúrbios hemorrágicos hereditários. Sendo o sistema alimentado e mantido pelos Centros Tratadores de Hemofilia (CTHs), no que se refere à utilização de concentrados de fatores de coagulação, complicações clínicas, resultados de exames sorológicos e desenvolvimento de inibidor (BRASIL, 2017).

No Brasil, a publicação mais recente, em 2017, refere-se ao levantamento estatístico nacional coletado em 2015 pelo Ministério da Saúde, através de informações registradas no Sistema *Hemovida Web Coagulopatias*. Constatou-se um número de 22.932 pacientes com distúrbios hemorrágicos hereditários, dos quais 9.908 (43,21%) correspondem à hemofilia A; 1.948 (8,49%), à hemofilia B; 7.220 (31,48%), a doença de von Willebrand; e 3.856 (16,81%), a outros distúrbios hemorrágicos hereditários (BRASIL, 2017).

De acordo com a distribuição regional, os percentuais das coagulopatias hereditárias por diagnóstico aponta primeiramente para a região Sudeste que concentra 46,59% dos casos de distúrbios hemorrágicos do Brasil, seguida pela Região Nordeste (22,11%), Sul (18,10%), Centro-Oeste (6,62%) e Norte (6,59%) (BRASIL, 2017).

Gráfico 1: Distribuição das DHH na região Nordeste



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

De conformidade com esse registro, o estado da Paraíba concentra o total de 385 casos (1,68%) da estatística nacional. Sendo 218 casos de Hemofilia A, 29 casos de Hemofilia B, 80 casos de Doença de von Willebrand e os demais 58 casos correspondendo aos outros distúrbios hemorrágicos hereditários (BRASIL, 2017).

Dentre os distúrbios da coagulação existentes, os que possuem maior número de casos notificados são as Hemofilias A e B e a Doença de Von Willebrand, sendo esta a mais comum no Brasil, sendo uma desordem extremamente heterogênea e complexa que está relacionada à deficiência de concentração, estrutura ou função Fator de von Willebrand (FvW) (PINHEIRO, 2017).

Em 2017 a *World Federation of Hemophilia* (WFH) através de uma publicação na forma de anuário, retratou de maneira atualizada a situação mundial das desordens hemorrágicas incluindo a Doença de von Willebrand. Essa publicação é referente a dados reportados por 113 países, e diz respeito a distribuição das desordens hemorrágicas referentes ao ano de 2016.

Segundo essa publicação, o número de casos registrados da doença de von Willebrand contabilizou 71.648 pacientes diagnosticados com esse distúrbio. Diante desse total, vale chamar a atenção para a situação do Brasil, uma vez que ele se destacou por ser o terceiro país com mais casos registrados de Doença de von Willebrand assim como mostra a Tabela 4 a seguir.

Tabela 4: Apresentação da prevalência mundial da Doença de von Willebrand em 2016.

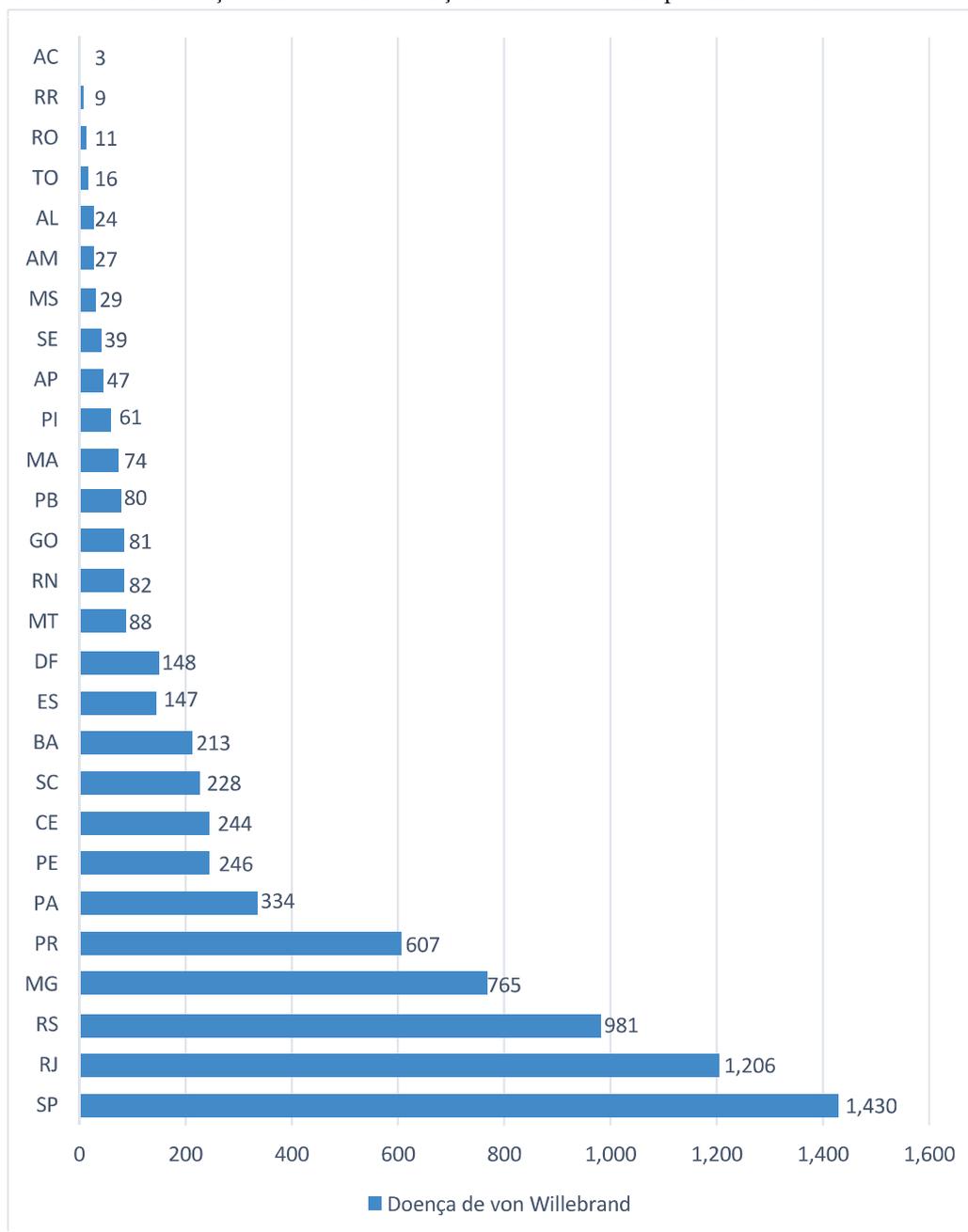
País	População	Número de casos
Estados Unidos	323.127.513	11.118
Reino Unido	65.637.239	10.627
Brasil	207.657.865	7.811

Fonte: WFH, 2017.

No Brasil, a DvW é o segundo distúrbio hemorrágico hereditário mais prevalente entre essas desordens. Segundo a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da saúde, em 2015 haviam 7.220 pacientes diagnosticados com doença de von Willebrand cadastrados no sistema Hemovida Web Coagulopatias, sendo assim, é notório que o aumento de casos em um ano foi consideravelmente alto.

Diante desse número alarmante de pacientes acometidos por esse distúrbio, foi feita a distribuição percentual por unidade federativa, de modo que a região Sudeste apresentou o maior número de casos registrados, totalizando 3.548 pacientes o equivalente a 49,14% dos casos registrados, seguida pela região Sul com 1.816 casos (25,15%), pela região Nordeste com 1.063 casos (14,72%), pela região Norte com 447 pacientes registrados (6,19%) e por último, pela região Centro-Oeste com 346 pacientes acometidos por esse distúrbio (4,79%) (BRASIL, 2017).

Gráfico 2: Distribuição dos casos da Doença de von Willebrand por unidade federativa



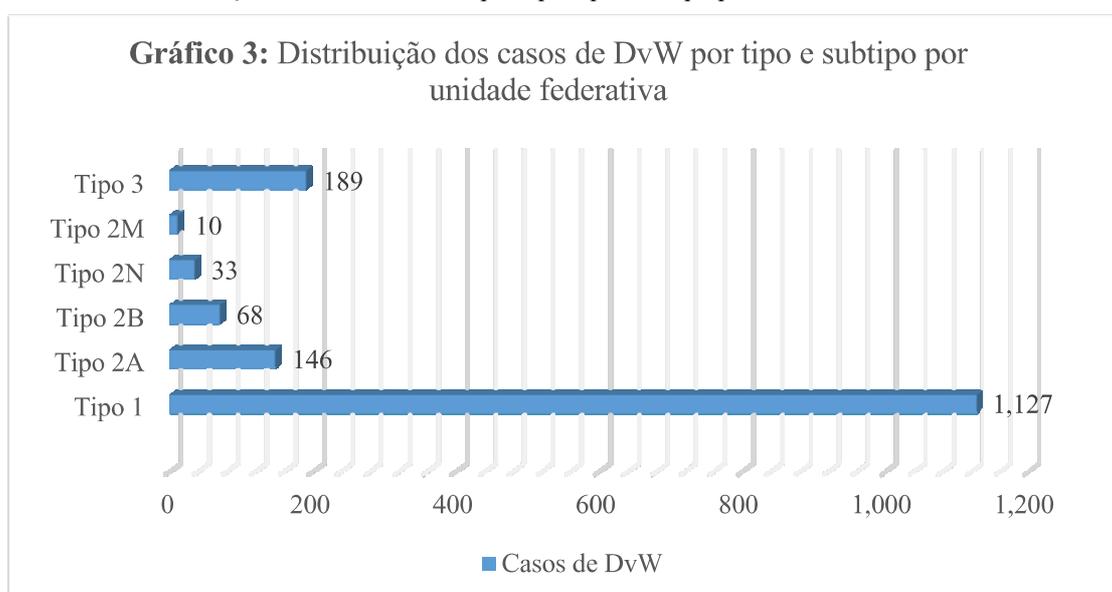
Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Para ilustrar detalhadamente a situação nacional, o Gráfico 2 apresenta a distribuição desse distúrbio de acordo com a unidade federativa. É possível observar que há uma clara heterogeneidade na distribuição desse distúrbio por unidade federativa. O estado de São Paulo é o que apresenta maior número de casos de DvW, seguido pelos estados do Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, que também apresentam números consideravelmente graves. O estado da Paraíba apresenta 80 casos de pacientes acometidos por esse distúrbio.

Para fins de classificação correta e organizada, em 2006 foi proposto um sistema de classificação, desde então a DvW foi dividida em três categorias classificatórias principais: a DvW do tipo 1, que contempla as deficiências parciais na concentração de FvW; A DvW do tipo 2, que abrange os defeitos qualitativos na molécula do FvW e que é subdividido em 2A, 2B, 2M, 2N; e a DvW do tipo 3, que se caracteriza por deficiência total na concentração de FvW (DE FARIA, 2016).

Assim como ilustra o Gráfico 3 a seguir, em relação a classificação dos tipos e subtipos da DvW, 1.578 (21,86%) pacientes apresentam diagnóstico de subtipo, dos quais 1.127 (71,42%) correspondem aos casos classificados em Tipo 1, 146 (9,25%) são referentes ao tipo 2A, 68(4,31%) ao subtipo 2B, 33 (2,09%) são referentes ao subtipo 2N, 10 (0,42%) ao subtipo 2M, 189 (7,92%) diz respeito ao tipo 3 e 5 (0,21%) pertencem ao grupo de casos não esclarecidos (BRASIL, 2017).

Gráfico 3: Distribuição dos casos de DvW por tipo e por subtipo por unidade federativa



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

De acordo com o Gráfico 3, a DvW do tipo 1 é a que se destaca em relação a sua prevalência. Mesmo sendo considerado o tipo mais frequente, é caracterizado por causar manifestações clínicas discretas, havendo a possibilidade de que as avaliações laboratoriais apresentem resultados normais. Nesses casos, um diagnóstico mais detalhado e cauteloso deve ser realizado a fim de evitar o sub diagnóstico (DE FARIA, 2016).

A classificação correta da doença de von Willebrand é fundamental para o diagnóstico e tratamento correto da doença, que possui diferentes abordagens terapêuticas de acordo com tipo e subtipo. Essa metodologia que utiliza a classificação em tipos e subtipos melhorou discretamente de 19.47% em uma publicação realizada no ano de 2014, para 21.86% em 2015, no entanto ainda se faz necessário que haja um empenho maior dos hemonúcleos em classificar a doença adequadamente e preencher os dados no sistema (BRASIL, 2017).

Portanto é necessário que os centros de tratamento disponibilizem aos pacientes, no mínimo, os serviços de dosagem da atividade do fator de von Willebrand por meio do cofator de ristocetina (FvW:RiCoF) e do antígeno (FvW:Ag), uma vez que a realização dessas duas dosagens no mesmo momento são fundamentais para a classificação da doença em tipos 1, 2 e 3 (BRASIL, 2012).

A DvW ainda é bastante subdiagnosticada no Brasil e no mundo, pois ainda há uma grande dificuldade por parte dos órgãos responsáveis em realizar o diagnóstico correto desse distúrbio, seja por falta de conhecimento da equipe profissional, seja por escassez de materiais necessários para os procedimentos de diagnóstico. Tudo isso gera uma diminuição na estatística, levando a uma subestimação do real número de pacientes acometidos por esse distúrbio no país (PARO, 2012).

Felizmente essa realidade começou a mudar desde janeiro de 2009, quando houve a implantação do sistema Hemovida Web Coagulopatias, que desde então tem realizado o monitoramento dos pacientes acometidos por esse e por outros distúrbios, sendo então possível ter uma noção do panorama geral da situação dos portadores de DvW no Brasil.

No que diz respeito à distribuição da doença de von Willebrand de acordo com o gênero, ainda que esse distúrbio se manifeste em ambos os sexos, tanto os dados mundiais quanto os dados nacionais apontam para uma maioria de pacientes do sexo feminino. Dos 96 países que reportaram esse tipo de informação para o anuário da WFH em 2015, 52%

dos casos pertenciam ao sexo feminino, 33% dos pacientes eram do sexo masculino e em 15% desses casos não havia informação a respeito de gênero.

Analisando essa variável em relação a situação nacional, observa-se que de acordo com os dados coletados pelo Ministério da Saúde, 65,91% dos pacientes são do sexo feminino e 34,09% pertencem ao sexo masculino (BRASIL, 2017).

Considerando-se uma revisão bibliográfica realizada por Pinheiro, 2017, ele faz uma comparação entre hemofilias e DvW e afirma que nas hemofilias A e B, aproximadamente 97% dos pacientes são do sexo masculino e cerca de 3% são do sexo feminino. No entanto esse contexto se altera quando se considera a doença de von Willebrand, na qual a maior parte dos acometidos pertencem ao sexo feminino.

Ainda nessa revisão realizada por PINHEIRO, 2017 no que se refere à análise dos pacientes por faixa etária, a maior prevalência ocorreu na faixa etária dos 20-29 anos, que corresponde a 23,17 % dos casos. Podendo-se afirmar que houve convergência nos dados publicados pelo anuário da WFH, 2015, que registrou maior prevalência na faixa etária entre 19-44 anos, que equivalem a 52% dos casos reportados por 62 países.

Foi constatado que a concentração plasmática do fator varia com a idade. Sendo assim recém-nascidos apresentam níveis mais elevados, o que torna mais difícil o diagnóstico antes dos seis meses de idade (PARO, 2012).

No contexto relacionado às hemofilias, sabe-se hoje que são doenças resultantes da deficiência quantitativa dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, podendo decorrer de fatores hereditários ou adquiridos. Neste contexto, a hemofilia hereditária resulta de alterações genéticas nos genes que codificam o fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação. Diferentemente das formas adquiridas, mais raras, que são resultantes do desenvolvimento de autoanticorpos, associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática (PINTO, 2016).

As hemofilias também podem ser classificadas quanto ao grau de severidade da doença (leve, moderada e grave), bem como a presença ou não do fator inibitório (anticorpos autoreativos) contra os fatores administrados no tratamento (MONTE, 2016).

Em termos gerais, a hemofilia A clássica é mais comum que a hemofilia B, na proporção de aproximadamente 4:1, representando 80 a 85% dos casos mundialmente

confirmados (PINHEIRO et al, 2017). Sendo necessário relatar que foram registrados 187.183 casos de hemofilias, sendo 151.159 casos referentes a Hemofilia A e 30.310 casos referentes a Hemofilia B (WFH, 2017).

Segundo a WFH, de acordo com a Tabela 5 a atualização dos dados sobre a distribuição mundial dos casos de hemofilias por gênero, corroboram as fundamentações descritas na literatura científica. Portanto, é possível observar as diferenças numéricas dos casos de hemofilias entre homens e mulheres, conforme os dados obtidos dos países participantes do referido levantamento (WFH, 2017).

Tabela 5: Distribuição mundial das hemofilias por gênero.

	Países reportados	Total de pacientes identificados	Homens	Mulheres	Gênero desconhecido
Hemofilia A	113	149.764	133.016	4.062	12.686
Hemofilia B	113	29.712	25.677	1.432	2.603
Total	-	179.476	158.693	5.494	15.289

Fonte: WFH, 2017.

Conforme publicação prévia, em 2017, o Brasil possuía população masculina de 100.955.522 indivíduos. Assim, as prevalências foram de 1,0/10.000 homens e de 0,7/35.000 homens hemofílicos A e B, respectivamente. (BRASIL, 2017).

Contextualizando os dados mundiais coletados para hemofilia, particularmente para hemofilia A, observa-se que ela acontece numa frequência estimada de aproximadamente 1 em cada 10.000 nascimentos masculinos. Deste modo, por ser uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, a hemofilia A hereditária afeta quase exclusivamente homens (PINTO, 2016).

Indivíduos do gênero masculino possuem um único alelo de fator VIII (XY) enquanto as mulheres possuem dois alelos (XX). Homens com um alelo com mutação (XHY, hemizigose) terão a doença, enquanto mulheres com um único alelo com mutação (XHX, heterozigose) serão portadoras e, portanto, com 50% de probabilidade de transmitir o alelo anormal à sua prole, em cada gestação. Entretanto, de ocorrência rara, as mulheres com mutações em ambos os alelos (XHXH, homozigose) manifestarão a doença (MONTE, 2016).

Dessa maneira, a hemofilia afeta principalmente homens, já que esses possuem apenas um cromossomo X. As mulheres que apresentam dois cromossomos XX apenas apresentam a doença quando possuem dois alelos deficientes do gene do FVIII, numa

condição de homozigose. Assim, as portadoras apresentam apenas um alelo normal e outro deficiente, apresentando em sua maioria níveis de FVIII em torno de 50% do nível normal, sendo suficiente para manter a hemostasia fisiológica (PINTO, 2016).

Assim, os dados demonstram que as hemofilias possuem grande relevância para a saúde coletiva, seja pelo seu aspecto limitante, tanto para o portador quanto para seus familiares, por requerer diagnóstico e atendimento especializado e multidisciplinar, ou ainda, pela necessidade de ações educacionais para os envolvidos no tocante ao tratamento domiciliar.

Tendo como pressupostos as prevalências mundiais e nacionais, relevância clínica e a diversidade de apresentação das hemofilias, torna-se imprescindível a implementação de condutas governamentais que possibilitem um conhecimento adequado das realidades nacionais a cerca destas importantes desordens hemorrágicas.

O Brasil se encontra em uma posição de destaque no ranking mundial, quarta colocação, considerando a relação entre número de habitantes e número de pacientes acometidos pelas hemofilias. O panorama nacional, contabiliza um total de 12.119 hemofílicos, sendo 10.123 correspondentes à hemofilia A e 1.996 à hemofilia B, segundo dados registrados e publicados pela WFH, 2017.

Tabela 6: Distribuição dos casos de hemofilias no Brasil.

	População	Pessoas portadoras de Hemofilia A	Pessoas portadoras de Hemofilia B
Brasil	207.652.865	10.123	1.996

Fonte: WFH, 2017.

Segundo dados do Ministério da Saúde referentes ao ano de 2015, mostrados na Tabela 6 em relação à distribuição dos casos de hemofilias nas regiões brasileiras, a região Sudeste contabilizou o maior número de casos de Hemofilia A e B registrados no território nacional.

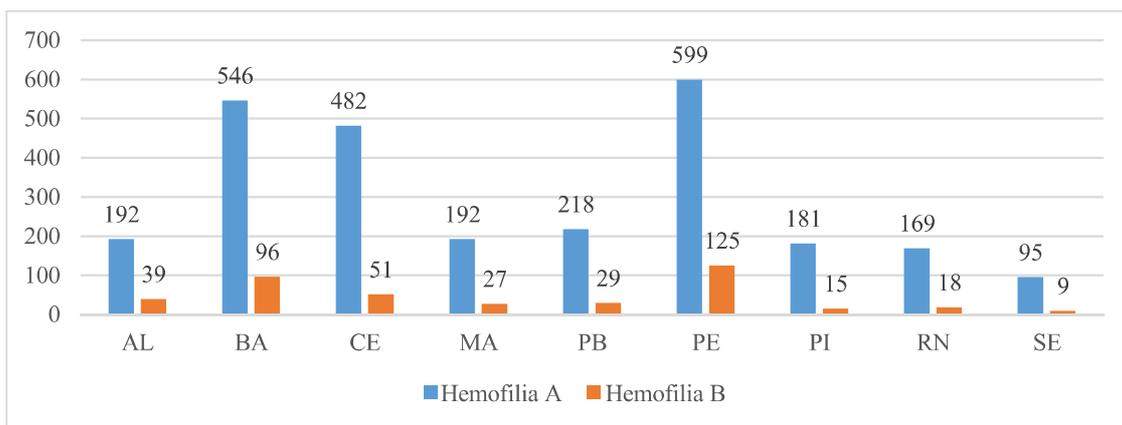
Tabela 7: Distribuição dos casos de hemofilias por região geográfica no Brasil.

	Hemofilia A	Hemofilia B	Total
Sudeste	4.105	935	5.040
Nordeste	2.674	409	3.083
Sul	1.525	282	1.807
Norte	804	157	961
Centro-Oeste	800	165	965

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Na distribuição nacional por região, o Nordeste apresenta a segunda maior prevalência com 3.083 casos de hemofilia. Com o montante de 724 casos relatados determinando a maior prevalência no estado de Pernambuco. Sequencialmente, seguido pelas notificações dos estados da Bahia (642 casos), Ceará (533 casos) e Paraíba com 247 casos, conforme os dados do GRÁFICO 4.

Gráfico 4: Distribuição dos casos de Hemofilias na região Nordeste, 2015



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Conforme relato nacional sobre as DHH, a Paraíba contabiliza uma população masculina de 1.925.643 indivíduos. Na qual, há caracterização diagnóstica de 247 portadores de hemofilia, sendo 219 hemofílicos A e 29 hemofílicos B, de conformidade com a publicação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

É particularmente interessante os dados das hemofilias na Paraíba, segundo publicação atual do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017). No que se refere a Hemofilia A, apresentando o terceiro maior índice regional, através da prevalência de 1,1/10.000 homens. Adicionalmente, no contexto da Hemofilia B, uma prevalência de 0,5/35.000 homens, correspondendo ao segundo maior índice regional.

Particularmente no estado da Paraíba, Sousa et al (2013) verificaram que a maioria dos pacientes (86%) eram do gênero masculino enquanto 14% do gênero feminino, corroborando publicações prévias com dados nacionais e internacionais sobre esta temática.

Dessa forma, mediante este panorama regional, há necessidade imperiosa da atenção especial dos órgãos governamentais devidamente acreditados, núcleos de

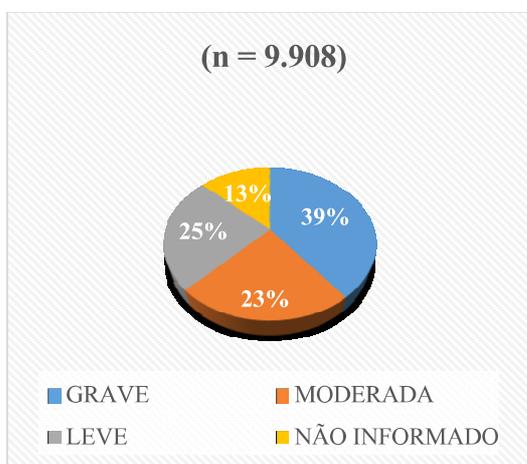
atendimentos aos portadores de DHH, bem como os profissionais da saúde diretamente envolvidos no manejo clínico desses pacientes hemofílicos no estado da Paraíba.

Os sintomas e sinais clínicos de hemofilia A e B são idênticos e estão relacionados com uma tendência aumentada para a ocorrência de hemorragias, que é determinada, em grande parte, pelos níveis basais do fator afetado. Dessa maneira, a gravidade da doença, avaliada laboratorialmente através de dosagem de fatores, é um método bastante eficaz de diagnóstico, e é através desse diagnóstico que se planeja o tratamento integrado dos pacientes acometidos por tal coagulopatia (SOUSA et al, 2013).

Apesar desta associação, a gravidade e frequência das hemorragias variam consideravelmente entre indivíduos com o mesmo nível de atividade do fator de coagulação em causa, existindo também uma diferença significativa entre a Hemofilia A e B. Os motivos para estas diferenças não foram completamente elucidados, mas provavelmente incluem o tipo de mutação genética ocorrida como o principal determinante no fenótipo de cada paciente (MONTE, 2016).

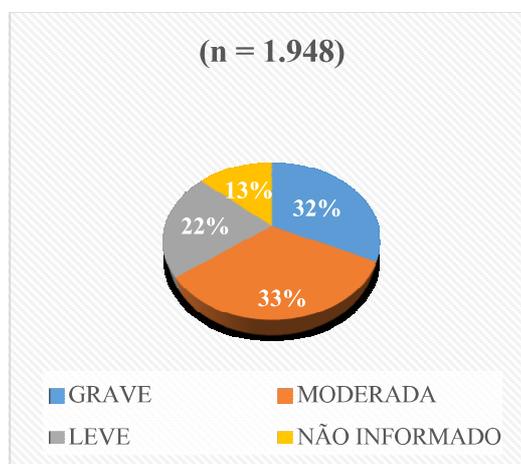
Observando a proporção de pacientes quanto a gravidade, essa é notificada de acordo com as formas grave, moderada e leve, conforme a quantidade de fator presente. No entanto, no âmbito nacional, tem sido bastante relatada a falta de registro da gravidade das hemofilias acarretando na maioria das vezes um sub diagnóstico dessas formas, havendo assim um planejamento inadequado para o tratamento dos pacientes brasileiros (BRASIL, 2012). Neste contexto, os gráficos 5 e 6 mostram detalhadamente a situação nacional do perfil da gravidade das hemofilias A e B.

Gráfico 5: Distribuição nacional dos pacientes com hemofilia A por gravidade



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Gráfico 6: Distribuição nacional dos pacientes com hemofilia B por gravidade



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

A Tabela 8 mostra a diversidade regional observada no Brasil, no que se refere à distribuição das hemofilias A e B segundo a gravidade. Sendo possível observar que a forma grave prevaleceu na maioria das regiões para os dois tipos de hemofilias, saindo desse padrão apenas na região Norte para a hemofilia A e B e para a região Sul na hemofilia B, onde as formas grave e moderada prevaleceram.

Podendo estas diferenças regionais de manifestações clínicas serem investigadas através de estudos genéticos para identificar as mutações dos pacientes. Contudo, ainda existindo realidades bem distintas no que se refere ao andamento destas investigações genéticas sobre hemofílicos no território nacional.

Tabela 8: Distribuição regional dos pacientes com hemofilia por gravidade.

Região	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Grave	Moderada	Leve	Não informado	Grave	Moderada	Leve	Não informado
Centro-Oeste	370	137	150	143	61	40	36	28
Nordeste	856	699	621	498	111	134	91	73
Sudeste	1.731	992	940	442	311	317	188	119
Sul	724	302	405	94	92	103	65	22
Norte	219	147	328	110	50	41	48	18

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

Considerando a realidade nacional, diferentes medidas governamentais têm sido desenvolvidas visando aumentar o suplemento de produtos sanguíneos de qualidade. Dessa maneira, disponibilizando quantidades suficientes para atender adequadamente a demanda desses indivíduos. Entretanto, é indiscutível que as disparidades regionais das apresentações clínicas representam um problema relevante no manejo dos programas públicos para o tratamento da hemofilia. Segundo dados mundiais da WFH, publicados em 2017, contemplando 113 países, existem notificações das hemofilias A e B em diversas faixas etárias, englobando de 0 até mais de 45 anos. Neste contexto científico global, há estratificações de dados nacionais relevantes sobre a distribuição das hemofilias no Brasil por faixa etária, de acordo com os gráficos 7 e 8 a seguir.

Gráfico 7: Percentual da situação de Hemofilia A por faixa etária

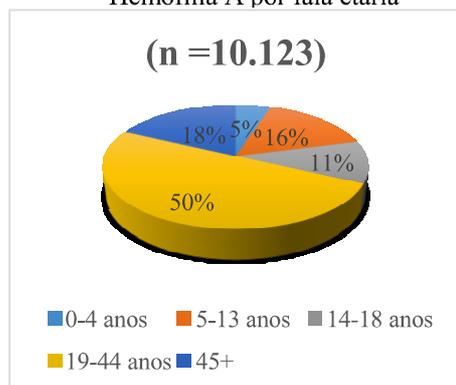
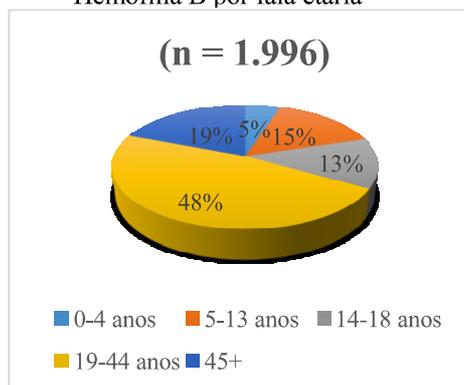


Gráfico 8: Percentual da situação de Hemofilia B por faixa etária



Fontes: WFH, 2017.

No Brasil, analisando as distribuições dos casos de hemofilias segundo as faixas etárias, é possível a confirmação das suas apresentações em idades distintas na população brasileira. Condição esta que nos exige aplicações rigorosas de ferramentas de diagnóstico clínico e laboratorial, condutas terapêuticas adequadas e demais suportes necessários para o manejo clínico correto desses pacientes. Posicionamento necessário, pois, existe relação entre a faixa etária e as necessidades específicas dos portadores de hemofilias.

São considerados distúrbios hemorrágicos raros os que estão relacionados com a deficiências de fibrinogênio, protrombina, FV, FV+FVIII, FVII, FX, FXI e FXIII, e cursam com distúrbios hemorrágicos de hereditariedade autossômica recessiva. Representam apenas 2 a 5% de todas as deficiências hereditárias de fatores de coagulação, e a sua incidência varia de 0,5 por milhão para o FII e o FXIII (a mais rara) até 1 em 500 000 para o FVII (COSTA, 2015).

Mediante um recorte mundial de 39.495 casos de outros distúrbios hemorrágicos, o Brasil possui 2.872 pacientes acometidos correspondendo a quinta maior prevalência entre os países que constituem o ranking mundial, conforme os dados da Tabela 9.

Tabela 9: Distribuição mundial e nacional dos casos de outros distúrbios hemorrágicos.

Outros distúrbios hemorrágicos	
Dados mundiais	39.495
Dados nacionais	2.872

Fonte: WFH, 2017.

Entre eles, a deficiência de fator VII sendo a mais prevalente, com um montante de 1.054 pacientes devidamente diagnosticados e acompanhados nos serviços de referências (WHF, 2017).

A deficiência de FVII se caracteriza por ser uma coagulopatia rara, autossômica recessiva, caracterizada por uma grande diversidade genética e uma pobre correlação entre o nível de atividade coagulante do FVII e os sintomas hemorrágicos. (PEYVANDI, 2012).

Em adição, no que se refere ao Brasil, existem também relatos de 107 casos de deficiência do FI, 18 casos de deficiência do FII, 191 casos de deficiência do FV, 38 casos de deficiência do complexo FV+FVIII, 117 casos de deficiência do FX, 215 casos de deficiência do FXI e 67 casos de deficiência do FXIII, de acordo com o registro atualizado da WHF (WHF, 2017).

Ainda no que se refere aos dados nacionais sobre distúrbios hemorrágicos raros, em relação à publicação prévia datada de 2014, houve um aumento de 16.86% no diagnóstico desses transtornos durante o ano de 2015 (BRASIL, 2017).

Em relação ao estado da Paraíba, de modo concordante com os demais dados nacionais, o transtorno hemorrágico raro que apresentou maior prevalência, foi a deficiência do fator VII, seguida da deficiência de fator X, que apresentaram 7 e 2 casos, respectivamente (BRASIL, 2017).

Devido ao número diminuído de indivíduos com estas patologias, as informações existentes relativas às suas manifestações clínicas, tratamentos e bases genéticas são ainda muito escassas. Sabe-se, no entanto, que suas manifestações clínicas são extremamente variadas, desde manifestações leves até distúrbios hemorrágicos severos, o que dificulta os diagnósticos, uma vez que a associação entre a gravidade clínica e os níveis do fator em falta é muito heterogênea, especialmente na deficiência de FV, FVII e FXI (FISGIN, 2012).

Assim, considerando os diversos DHH raros descritos e suas estratégias de tratamento, sabe-se que são baseadas em sua maioria, na gravidade e localização do sangramento baseando-se então em substituir o fator deficiente através do uso de produtos específicos derivados do plasma ou de fazendo o uso de métodos recombinantes. Os tratamentos de escolha nos países que dispõem de tais ferramentas, se baseiam em administração de crioprecipitado, plasma congelado fresco ou plasma inativado por vírus. Os casos de baixa gravidade normalmente são controlados através da administração de agentes antifibrinolíticos (PEYVANDI et al, 2016).

Assim, em relação aos diversos distúrbios hemorrágicos descritos, apesar de todos os grandes avanços nos mecanismos fisiopatológicos, diagnósticos laboratoriais e manejos terapêuticos, ainda há muito caminho a ser percorrido. Particularmente, em um esforço contínuo para alertar os profissionais médicos, da necessidade do diagnóstico diferencial dos distúrbios hemorrágicos, com consequente implantação da terapêutica adequada. Bem como, os gestores governamentais na criação, implementação e execução de políticas públicas visando o acompanhamento desses pacientes com distúrbios da coagulação sanguínea.

Por fim, possibilitar um maior número de informações úteis e de fácil acesso para os pacientes e seus familiares, além da população em geral para que conheçam mais

profundamente estas patologias hematológicas que ainda são desconhecidas da maior parte da sociedade.

5 CONCLUSÃO

Diante de todas as considerações feitas a respeito dos distúrbios hemorrágicos hereditários mais comuns, foi possível conhecer melhor a importância dessas deficiências e toda a problemática ligada a elas.

Levando em consideração os dados demográficos referentes a esses distúrbios na população mundial, nacional e mais precisamente no estado da Paraíba, é notória a necessidade da criação de medidas que solucionem e amenizem os impactos dessas desordens na saúde pública em geral, considerando que o Brasil se encontra entre os cinco primeiros países do ranking para todos os tipos de distúrbios hemorrágicos hereditários, o que se caracteriza como uma situação alarmante, principalmente quando se comparam os índices populacionais desses países com a população brasileira.

Portanto, se faz necessária a realização de estudos científicos desenvolvidos em todo o país, visando um conhecimento mais aprofundado sobre a realidade nacional, uma vez que ainda existem muitos casos a serem diagnosticados e que não foram somados às estatísticas relacionadas ao acompanhamento clínico, ao estado sorológico, à gravidade e tipo em que esses distúrbios se enquadram.

Para que isso seja resolvido ao longo do tempo, é necessário que seja feita uma maior divulgação na comunidade médica sobre a importância dessas desordens no contexto dos problemas de saúde pública, promovendo a sensibilização e atuação desses profissionais junto aos centros de tratamento. É importante que haja ainda, um conhecimento maior do paciente e seus familiares sobre o universo desses distúrbios e sobre as soluções disponibilizadas na tentativa de garantir bem-estar e qualidade de vida ao paciente.

Além das medidas de conscientização sobre esses distúrbios se faz necessário que a comunidade científica direcione os seus esforços para o desenvolvimento de outras metodologias de tratamento que sejam menos invasivas, também de terapias que causem menos rejeições ou reações adversas, permitindo ao paciente, qualidade de vida durante o tratamento de escolha.

Analisando os dados e observando os comparativos em relação aos anos anteriores, é possível notar o aumento na prevalência dos distúrbios hemorrágicos a cada ano. Conclui-se que isso tem sido possível devido aos avanços nas metodologias diagnósticas e a implantação do Sistema Hemovida Web Coagulopatias, que vem

permitindo um registro mais eficiente dos pacientes acometidos por essas desordens, além das informações sobre o andamento do tratamento e sobre os serviços disponibilizados a essa população.

A implantação desse sistema lançou um alerta para o planejamento político da saúde pública e permitiu que houvesse uma melhora na qualidade do cuidado aos pacientes acometidos pelos distúrbios hemorrágicos hereditários no Brasil, principalmente em relação aos estados que nem disponibilizavam de um hemonúcleo, a exemplo do estado da Paraíba. A cada ano o sistema vem recebendo aperfeiçoamentos das informações, com incremento da cobertura e fidedignidade dos dados, isso demanda apoio, colaboração e empenho dos centros de tratamento.

É de suma importância também que os profissionais tenham conhecimento acerca do conceito, da fisiopatologia e sobretudo do diagnóstico dessas desordens, uma vez que essas variáveis dependem uma da outra e podem levar a erros no diagnóstico e no tratamento direcionado ao paciente. Mesmo com o avanço nas metodologias diagnósticas desses distúrbios, ainda existem muitos erros nessa etapa que levam ao sub diagnóstico de doenças que deveriam estar em processo de tratamento, ou ainda, do diagnóstico errado, que leva o paciente a receber um tratamento indevido. Mas isso é algo que vem melhorando com o passar dos anos e muitos avanços no sentido de diagnóstico e tratamento devem surgir.

Por fim, o enfrentamento dos desafios citados é importante para o aprimoramento da atenção prestada e para que os resultados sejam efetivos e promovam a melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essas desordens. Apesar da amplitude desse estudo, é necessário que se realizem outras abordagens mais específicas acerca de cada distúrbio da coagulação em particular.

REFERÊNCIAS

BARCA, et al. **Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação.** Caderno de Saúde Coletiva, 2010, Rio de Janeiro, 18 (3): 4345.

BERGER, M. et al. Caderno pedagógico, Lajeado, v. 11, n. 1, p. 140-148, 2014. ISN 1983-0882.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2015.** Brasília. 2017. 68 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Coordenação geral de Sangue e Hemoderivados. **Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias.** Brasília. 2012.

BRASIL. A. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual das coagulopatias hereditárias raras.** Brasília. 2015. 68 f. ISBN 978-85-334-2303-9

_____. B. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia.** 2 ed. Brasília. 2015.

CARVALHO, T. S. FAGUNDES, T. A. ARRUDA, G. FOLLADOR, F. A. C. **Coagulopatias hereditárias: Hemofilia e Doença de Von Willebrand que incidem na região de abrangência da 8ª regional de saúde.** Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas. Paraná. 2013.

CASTILLO, L. N. P. **Variáveis da hemostasia sanguínea primária e secundária na doença renal crônica canina.** 52f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Jaboticabal. 2012.

COSTA, P. M. **Hemofilias – Uma abordagem atualizada.** 2015. 107f. Trabalho de Dissertação (Mestrado integrado em Medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

DE FARIA, F. C. et al. **Diagnóstico do laboratório de doença de Von Willebrand.** Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion. 2016. p 135-140. doi: 10.1007 / s12288-015-0627-x.

- FEDERICI, A. B. **Diagnóstico clínico e laboratorial atuais da doença de von Willebrand hereditária em 2014.** Perspectiva em hemostasia. 1ª ed. 2014.
- FERREIRA, C.N. et al. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações.** Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32: 416-421.
- FISGIN, T. et al. **Distúrbios da coagulação rara: uma análise retrospectiva de 156 pacientes na Turquia.** Turkish Journal of Hematology . 2012; 29 (1): 48-54. doi: 10.5505 / tjh.2012.02418.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia.** 6. ed., Porto Alegre: Artmed, 2013.
- IRULEGUI, G. I.; AISA, C. S.; QUINTANA, A. M.; MARTITEGUI, X. M.; GARCÍA-RUIZ, J. C. **Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnósticas de la patología hemorrágica.** Coagulopatías congénitas. Medicine. 2016;12(22):1255-66.
- KONKLE, B. A. HUSTON, H. FLETCHER, N. S. **Hemofilia A.** Outubro de 2000. [Atualizado em 2017 em 15 de junho]. Em: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., Editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1495/>> Acesso em: 27/10/2017.
- MATOS, R. MAGALHÃES, S.R. Doença de von Willebrand. Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 1, n. 2, 2011, p. 17-20.
- MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Florianópolis. V. 17, n. 4. Dezembro. 2008. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>>. Acesso em: 25 de outubro de 2017.
- MONTE, M. F. L. **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes hemofílicos atendidos no centro de hematologia e hemoterapia do Piauí-HEMOPI.** 2016. 68 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.
- PARO, M. O. **Peptídeos antigênicos indutores de anticorpos específicos para identificação de alterações de maior prevalência do subtipo 2B da doença de vonWillebrand e do fator de von Willebrand normal.** 2012. 58f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Ouro Preto. Minas Gerais.

PEYVANDI, F. et al. **Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders.** Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 615–621. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x.

PEYVANDI, F et al. **Treatment of rare factor deficiencies in 2016.** ASH Education Book. vol. 1. 663-669. 2016. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.663. Disponível em: <<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2016/1/663.full.pdf+html?hw-tma-check=true>> Acesso em: 23/11/2017.

PINHEIRO, Y.T. DA SILVA, E.C.L. MACIEL, M.A. SOUSA, E.T. **Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura.** Arch Health Invest. 2017 6(5):218-221. 2017 - ISSN 2317-3009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.21270/archi.v6i5.2060>> Acesso em 12/09/2017.

PINTO, I. S. S. **Identificação de portadoras de mutações do gene da hemofilia A na população paraense.** 92f. Trabalho de Dissertação de Mestrado em Oncologia e Ciências Médicas. Universidade Federal do Pará. Belém. 2016.

REZENDE, S. M. **Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas.** Rev Med Minas Gerais 2010; 20(4): 534-553.

RODRIGUES, E.S. et al. **Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>>

SILINGOWSHI, E. T. M. **Implantação dos protocolos de profilaxias e imunotolerância para a hemofilia no Estado do Tocantins.** 88f. Trabalho de Dissertação de Mestrado. Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia. Salvador. 2015.

SOUSA, E.T., et al. **Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba.** Rev Odontol Bras Central. 2013. ISSN 1981-3708.

World Federation of Hemophilia (WFH). **Report on the Annual Global Survey 2017.** Canadá. October 2017. Disponível em: <<https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1669.pdf>> Acesso: 01/11/2017.

ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.