



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

**LAÍS SANTOS DA SILVA**

**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: UMA REFLEXÃO CRÍTICA  
NA PRÁTICA CLÍNICA**

**CAMPINA GRANDE**

**2019**

**LAÍS SANTOS DA SILVA**

**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: UMA REFLEXÃO CRÍTICA  
NA PRÁTICA CLÍNICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Farmácia.

**Orientador:** Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima.

**CAMPINA GRANDE**

**2019**

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.

S586d Silva, Laís Santos da.  
Distúrbios hemorrágicos hereditários [manuscrito] : uma reflexão crítica na prática clínica / Laís Santos da Silva. - 2019.  
89 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.  
"Orientação : Profa. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."  
1. Hemostasia. 2. Coagulação. 3. Doença de Von Willebrand. 4. Hemofilias. I. Título  
21. ed. CDD 616.157 2

**LAÍS SANTOS DA SILVA**

**DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS HEREDITÁRIOS: UMA REFLEXÃO  
CRÍTICA NA PRÁTICA CLÍNICA.**

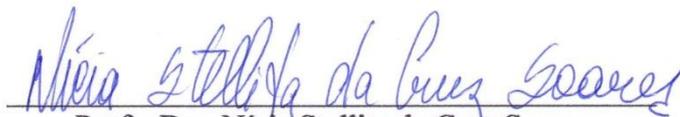
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentada ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Universidade Estadual da  
Paraíba, como requisito parcial à  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

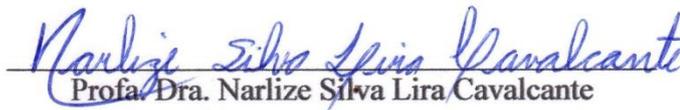
**Área de concentração:** Farmácia.

Aprovada em: 20/11/2019

**BANCA EXAMINADORA**

  
Profª. Dra. Valéria Morgiana Gualberto Duarte Moreira Lima (Orientadora)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Profª. Dra. Nícia Stellita da Cruz Soares  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Profª. Dra. Narlize Silva Lira Cavalcante  
Faculdade Rebouças de Campina Grande (FRCG)

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por possibilitar a realização dessa grande conquista, a minha fé em ti foi o maior combustível para viver intensamente cada momento, sejam eles de alegria, de tristeza, de medo ou de vitórias.

Aos pilares de minha vida, meus pais, Luciana e Zezinho, que sonharam e idealizaram este momento junto comigo, fazendo de tudo para tornar os momentos mais difíceis em dias mais brandos, sempre me incentivando e me mostrando por onde caminhar.

A minha avó Maria Silva (*in memoriam*), embora fisicamente ausente, seus ensinamentos e valores alimentaram minha alma e conduziram-me até aqui, tenho certeza que do céu estás vibrando com esta vitória.

Ao meu irmão Laerty e aos demais familiares, por todo carinho, amor, força e também pela compreensão por minha ausência nas reuniões de família.

Ao meu esposo Janailson, pelo companheirismo, carinho, por entender minhas oscilações de humores, por enxergar o melhor de mim e mostrar que na simplicidade encontram-se as melhores motivações.

À Profa. Dra. Valéria Morgiana, que prontamente atendeu meu pedido de orientação, parabênizo pelas leituras sugeridas ao longo dessa orientação, pela dedicação, pelo ser humano que és, minha eterna gratidão por poder compartilhar sua sabedoria, seu tempo e sua experiência profissional.

Aos meus queridos mestres do Curso de Farmácia, pelo empenho e dedicação ao compartilhar todo o seu conhecimento, promovendo aulas didáticas e inspiradoras, exigindo de mim o meu melhor. Em especial a Profa. MSc. Zilka Nanes, pelo espaço disponibilizado em seu projeto de extensão, assim como todo apoio prestado perante minha trajetória.

Aos funcionários, supervisores de estágios e a instituição UEPB, pela presteza e atendimento quando nos foi necessário.

Aos colegas de classe pelos momentos de amizade, de perdas, conversas, lágrimas e sorrisos. Sobretudo as meninas Gisele, Letícia e Monalisa pelos conselhos, puxões de orelha, por tirarem minhas dúvidas, pelo grupo de estudo maravilhoso que criamos, sou grata por tornarem esta jornada mais fácil e feliz.

E de todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que este sonho seja realizado. Concluo que não precisamos saber o porquê das coisas, basta apenas acreditar que no final das contas tudo vai dar certo.

“O conhecimento é uma ferramenta, e como todas as ferramentas, o seu impacto está nas mãos de quem o usa”.

Dan Brown

## RESUMO

A hemostasia é um mecanismo complexo de eventos fisiológicos e bioquímicos, pelo qual o sangue permanece fluído e circulante nos vasos, pois, contempla eventos sincrônicos que envolvem: vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação, agentes fibrinolíticos e anticoagulantes naturais. Qualquer alteração ou deficiência no processo de coagulação se caracteriza como uma doença hemorrágica. Deficiências quanti/qualitativas de uma ou mais proteínas plasmáticas, as quais são transmitidas a seus sucessores pelo caráter genético que possuem, resultam em distúrbios hemorrágicos hereditários (DHHs). Dentre os DHHs mais frequentes no mundo e no Brasil, destacam-se a Doença de Von Willebrand (DvW) e as Hemofilias. A DvW é definida como uma disfunção no processo de adesão plaquetária, devido à ausência ou anormalidade do Fator de Von Willebrand (FvW) plasmático, fazendo com que esta patologia se apresente com uma diversidade de manifestações clínicas. Por outro lado, as hemofilias são desencadeadas por pacientes que possuem deficiências dos fatores da coagulação VIII (Hemofilia A) e IX (Hemofilia B), sendo assim reconhecidas como coagulopatias. Existem ainda, outras coagulopatias hereditárias que embora menos frequentes, apresenta suas importâncias clínicas e diagnósticas. Sendo estas as deficiências dos fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII da coagulação. Assim, os pacientes que possuem estes distúrbios hematológicos são classificados como portadores de Coagulopatias Hereditárias Raras. Neste contexto, visando o monitoramento dessas enfermidades existe o sistema *Hemovida Web Coagulopathies*. Esse sistema, possibilita o registro nacional da prevalência das doenças e os dados sociodemográficos dos pacientes, e, além disso, disponibiliza informações sobre manifestações clínicas, tratamentos e quantitativos de fatores dispensados a estes indivíduos. Assim, com ênfase na abordagem teórica essencial para o manejo adequado da prática clínica, objetivou-se com esse estudo realizar uma prospecção atualizada da informação literária, compilando os principais dados científicos: mundiais, nacionais e regionais, a despeito das Coagulopatias Hereditárias mais prevalentes. Em adição, descreveu-se o impacto do sistema HWC no registro, diagnóstico e gerenciamento destas coagulopatias no Brasil. Tal fato, tornou-se possível estratificar o perfil epidemiológico e clínico dos portadores de DHHs, incluindo dados específicos do estado da Paraíba. O presente estudo tratou-se de uma Revisão Integrativa (RI), com levantamento de material bibliográfico extraído das bases de dados MEDLINE, LILACS, SCIELO e Google Acadêmico, entre os anos de 2009 a 2019. Atualmente no contexto mundial, segundo dados da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), há cerca de 315.423 portadores de DHHs, sendo estes indivíduos, distribuídos em 196.706 portadores de hemofilias, 76.144 portadores de DvW e 42.573 portadores de outros distúrbios hemorrágicos. Sendo importante mencionar que, o número de novos casos notificados aumentou-se em 19.607 (6,21%) em comparação com os dados referentes ao ano de 2016. Tendo como destaque, a posição do Brasil entre os países com um maior número destes pacientes. Assim, ao considerar os dados demográficos dos portadores de DHHs no território brasileiro, denota-se a necessidade de implantação de condutas que amenizem o impacto causado por essas desordens na saúde pública, visando, oferecer o conhecimento adequado sobre as DHHs, de modo que o cuidado ao paciente seja otimizado, com intenção de melhorar sua qualidade de vida.

**Palavras-Chave:** Hemostasia. Coagulação. Doença de Von Willebrand. Hemofilias.

## ABSTRACT

Hemostasis is a complex mechanism of physiological and biochemical events, by which the circulating fluid and blood remains in the vessels. Because, contemplates synchronic events that involve: blood vessels, platelets, coagulation proteins, natural anticoagulants and fibrinolytic agents. Any amendment or deficiency in the coagulation process is characterized as a hemorrhagic disease. Qualitative/quantitative deficiencies of one or more of plasma proteins, which are transmitted to their successors by the genetic character that have, resulting in hereditary hemorrhagic disorders (DHHs). Among the DHHs most frequently in the world and in Brazil, the von Willebrand Disease (vWD) and the hemophilias. The von Willebrand Disease (Vwd) and the Hemophilias. Vwd is defined as a dysfunction in the process of platelet adhesion, due to the absence or abnormality of Von Willebrand Factor (VWF), plasma causing this pathology presents itself with a diversity of clinical manifestations. On the other hand, the hemophilias are triggered by patients who have deficiencies of coagulation factors VIII (Hemophilia A) and IX (Hemophilia B), thus recognized as coagulopathies. There are still other coagulopathies, hereditary that although less frequent, presents its sums clinics and statements. These being the deficiencies of the factors I, II, V, VII, X, XI and XIII of coagulation. Thus, the patients that have these hematological disorders are classified as carriers of rare hereditary coagulation disorders. In this context, aiming at the monitoring of these illnesses is the HemovidaCoagulopathies Web system. This system enables the national registry of the prevalence of diseases and the demographic data of the patients, and, in addition, provides information on clinical manifestations, treatments and quantitative factors exempt these individual. Thus, with an emphasis on theoretical approach is essential for the proper management of clinical practice, the objective of this study perform an updated exploration of literary information, compiling the main scientific data: global, national and regional level, in spite of the most prevalent hereditary coagulation disorders. In addition, described the impact of hwc system in the registry, diagnosis and management of these coagulopathies in Brazil. Such fact, it became possible to stratify the clinical and epidemiological profile of patients with DHHs, including specific details of the state of Paraíba. The present study was an integrative review (IR), with lifting of bibliographic material extracted from MEDLINE, LILACS, Scielo and Google Scholar, between the years of 2009 to 2019. Currently in the world context, according to data of the World Federation of hemophilia (WFH), there are approximately 315,423 patients with DHHs. With these individuals, distributed in 196,706 patients of hemophilias, 76,144 and 42,573 patients with vWD patients with other hemorrhagic disorders. It is important to mention that the number of new cases reported increased to 19,607 (6.21%) in comparison with the data for the year 2016. Taking as a highlight, the position of Brazil among the countries with a greater number of these patients. Thus, particularly when considering the demographic data of patients with DHHs in Brazilian territory, denotes the need for deployment of behaviors that mitigate the impact caused by these disorders on public health. In order to offer the appropriate knowledge about the DHHs, so that patient care is optimized, with the intention of improving their quality of life.

**Keywords:** Hemostasis. Coagulation. Von Willebrand Disease. Hemophilias.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	<b>Mediadores endoteliais da hemostasia.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 2 –</b>	<b>Domínios funcionais do Fator de Von Willebrand.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 3 –</b>	<b>Morfofisiologia plaquetária.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 4 –</b>	<b>Componentes intracelulares das plaquetas.....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 5 –</b>	<b>Mecanismo de vasoconstrição.....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 6 –</b>	<b>Mecanismos de adesão, ativação e agregação plaquetária.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 7 –</b>	<b>Esquema clássico da cascata de coagulação: Vias intrínsecas e extrínsecas.....</b>	<b>25</b>
<b>Figura 8 –</b>	<b>Modelo da coagulação sanguínea em cascata.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 9 –</b>	<b>Fase de Iniciação.....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 10 –</b>	<b>Fase de Amplificação.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 11 –</b>	<b>Fase de Propagação.....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 12 –</b>	<b>Atuação dos anticoagulantes naturais na fase de finalização da coagulação.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 13 –</b>	<b>Mecanismo de ativação e regulação da fibrinólise.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 14 –</b>	<b>Interligação dos sistemas da coagulação e da fibrinólise.....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 15 –</b>	<b>Herança Autossômica Dominante na DvW.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 16 –</b>	<b>Domínios funcionais e sua correlação com os subtipos da DvW tipo 2..</b>	<b>36</b>
<b>Figura 17 –</b>	<b>Representação esquemática dos padrões de herança das hemofilias.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 18 –</b>	<b>Representação estrutural do FVIII e seus domínios de interação com o FII.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 19 –</b>	<b>Representação estrutural do FIX e seus locais de ativação.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 20</b>	<b>Fluxograma representativo do processo de seleção das publicações.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 21 –</b>	<b>Prevalência das Coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por regiões geográficas.....</b>	<b>58</b>

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1 –</b>	<b>Características dos fatores da coagulação humana.....</b>	<b>23</b>
<b>Quadro 2 –</b>	<b>Classificação da Doença de Von Willebrand.....</b>	<b>35</b>
<b>Quadro 3 –</b>	<b>Classificação da gravidade da hemofilia.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 1 –</b>	<b>Classificação, Herança e Prevalência das Coagulopatias Hereditárias raras.....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 2 –</b>	<b>Tipos de distúrbios hemorrágicos e suas características clínicas.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 3 –</b>	<b>Testes laboratoriais da DvW.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 4 –</b>	<b>Caracterização e Classificação laboratorial da DvW.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 5 –</b>	<b>Triagem das Coagulopatias hereditárias.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabela 6 -</b>	<b>Prevalência dos distúrbios hemorrágicos nos seis países com maiores índices de ocorrência.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabela 7 -</b>	<b>Prevalência das coagulopatias hereditárias e demais transtornos.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 8 -</b>	<b>Prevalência Mundial da DvW.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 9 -</b>	<b>Prevalência da Doença de Von Willebrand por tipo e subtipo.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 10 -</b>	<b>Distribuição mundial de pacientes hemofílicos por gênero.....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 11 -</b>	<b>Prevalência das coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por sexo e faixa etária.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabela 12 -</b>	<b>Proporção dos pacientes com hemofilias, por gravidade na Região Nordeste.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 13 -</b>	<b>Frequência de pacientes em profilaxia primária, secundária de longa duração e imunotolerância na Região Nordeste.....</b>	<b>70</b>
<b>Tabela 14 -</b>	<b>Consumo de concentrado de fatores VIII e IX na população com hemofilia no Nordeste.....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 15 -</b>	<b>Consumo de concentrado de fatores VIII e IX, por gravidade na Região Nordeste.....</b>	<b>74</b>
<b>Tabela 16 -</b>	<b>Perfil Sorológico confirmatório dos pacientes com coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos.....</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 17 -</b>	<b>Mortalidade de pessoas com coagulopatias no Brasil.....</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 18-</b>	<b>Perfil Sociodemográfico e Clínico dos Pacientes com DHH em João Pessoa-PB.....</b>	<b>80</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1 -</b>	<b>Prevalência em percentual das coagulopatias hereditárias por diagnóstico no Brasil.....</b>	<b>58</b>
<b>Gráfico 2-</b>	<b>Distribuição dos distúrbios hemorrágicos hereditários na Região Nordeste.....</b>	<b>59</b>
<b>Gráfico 3-</b>	<b>Coefficiente de prevalência das hemofilias em homens da Região Nordeste.....</b>	<b>66</b>
<b>Gráfico 4-</b>	<b>Proporção de distribuição de concentrado de fator VIII por categoria de dispensação no Brasil e na Paraíba.....</b>	<b>71</b>
<b>Gráfico 5-</b>	<b>Proporção de distribuição de concentrado de fator IX por categoria de dispensação nacional e no estado da Paraíba.....</b>	<b>72</b>
<b>Gráfico 6-</b>	<b>Uso dos Fatores VIII e IX per capita no estado da Paraíba.....</b>	<b>75</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
ATIII	Antitrombina III
ATP	Adenosina trifosfato
BONAME	Boletim Nacional de Movimentação de Medicamentos
CAPM	Cininogênio de alto peso molecular
CFC	Concentrado de fator da coagulação
CHR	Coagulopatia Hereditária Rara
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CPNSH	Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados
CRM	<i>Cross reacting material</i>
CTH	Centro Tratador de Hemofilia
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDAVP	Teste de infusão com Desmopressina
DHH	Distúrbio hemorrágico hereditário
DvW	Doença de Von Willebrand
FC	Fator da coagulação
FI	Fator I
FII	Fator II
FIII	Fator III
FIV	Fator IV
FIX	Fator IX
FIXa	Fator IX ativado

FT	Fator Tecidual
FV	Fator V
FVa	Fator V ativado
FVI	Fator VI
FVII	Fator VII
FVIIa	Fator VII ativado
FVIII	Fator VIII
FVIIIa	Fator VIII ativado
FvW	Fator de Von Willebrand
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
HA	Hemofilia A
HB	Hemofilia B
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMWM	Glicoproteína multimérica de alto peso molecular
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano
HWC	Hemovida Web Coagulopatias
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFPI	Proteína inibidora de fator tecidual

ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
IT	Imunotolerância
kD	Kilodalton
NO	Óxido Nítrico
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
PC	Proteína C
PDF	Produto de degradação de fibrina
PG	Plasminogênio
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
PMP	Micropartícula de plaqueta
PS	Proteína S
RIPA	Agregação plaquetária induzida pela ristocetina
SUS	Sistema Único de Saúde
TAFI	Inibidor da fibrinólise ativado por trombina
TFPI	Proteína inibidora de fator tecidual
TM	Trombomodulina
tPA	Ativador tecidual de plasminogênio
TS	Tempo de sangramento
TT	Teste de trombina
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativada
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>
uPA	Ativador do plasminogênio tipo-uroquinase
WFH	<i>World Federation of Hemophilia</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
2.1 <i>Mecanismo Hemostático</i> .....	16
2.2 <i>Sistemas da Coagulação</i> .....	22
2.2.1 <i>Sistema Clássico da Coagulação</i> .....	25
2.2.2 <i>Sistema de Coagulação: Baseada em superfícies celulares</i> .....	26
2.3 <i>Sistema Fibrinolítico</i> .....	30
2.4 <i>Distúrbios Hemorrágicos Hereditários (DHHs)</i> .....	32
2.4.1 <i>Doença de Von Willebrand</i> .....	33
2.4.2 <i>Hemofilias: Tipo A e Tipo B</i> .....	37
2.4.3 <i>Coagulopatias Hereditárias Raras (CHR)</i> .....	41
2.5 <i>Avaliações Clínicas e Laboratoriais dos Distúrbios Hemorrágicos Hereditários</i> .....	44
2.6 <i>Sistema Hemovida Web Coagulopathies</i> .....	51
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>53</b>
3.1 <i>Objetivo Geral</i> .....	53
3.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	53
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>54</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>56</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>82</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>84</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>85</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hemostasia consiste em um mecanismo complexo de eventos fisiológicos e bioquímicos, pelo qual o sangue permanece fluído e circulante nos vasos. Em adição, quando há uma lesão vascular, esse mesmo mecanismo fomenta uma pronta resposta hemostática, coibindo episódios hemorrágicos e/ou trombóticos, por fim recompondo o equilíbrio do sistema circulatório. (BERGER *et al*, 2014).

É sabido que o sistema hemostático é composto por um encadeamento de eventos sincrônicos que envolvem: vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação, agentes fibrinolíticos e os anticoagulantes naturais. (RODRIGUES *et al*, 2012).

Fisiologicamente, o endotélio vascular exerce uma função anticoagulante, que favorece a dilatação vascular, mediante a inibição da aderência das plaquetas e dos leucócitos. Dessa forma, evitando assim a formação de trombos, uma vez que as propriedades não trombogênicas das paredes dos vasos estão intactas. (SILVA, 2016).

Porém, perante uma lesão vascular, o trauma tecidual é o grande responsável pelo rompimento da integridade do vaso. Neste contexto, três processos principais evitam a perda demasiada de sangue: (i) vasoconstrição local, (ii) agregação plaquetária, formando o tampão primário no local da lesão; e, por fim, se necessário, a (iii) coagulação sanguínea propriamente dita, formando e estabilizando o tampão hemostático secundário. (PERIAYAH, HALIM; SAAD, 2017).

Em 1964, Macfarlane e colaboradores, propuseram um modelo denominado “Cascata de coagulação”, contemplando um conjunto de interações bioquímicas, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina polimerizada e estabilizada. Entretanto, ao longo dos últimos anos, diversos relatos científicos têm demonstrado que o modelo em cascata não contempla fidedignamente o processo de coagulação ‘*in vivo*’. (SANTOS *et al*, 2016).

Atualmente, vários estudos abordam o “Modelo de coagulação baseado em superfícies celulares”, que considera a interrelação entre os processos físicos, bioquímicos e celulares, apresentando maior consonância entre a teoria e a prática clínica. Uma vez que, fornece uma representação mais adequada do processo hemostático, facilitando a interpretação dos testes laboratoriais e mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios da coagulação, incluindo as coagulopatias hereditárias e adquiridas. (IRULEGUI *et al*, 2016).

Na perspectiva hematológica, os vários distúrbios hereditários da coagulação, resultam de deficiências quantitativas e/ou qualitativas de uma ou mais dessas proteínas plasmáticas.

Assim, dentre todas as coagulopatias hereditárias, destacam-se as deficiências dos fatores FVIII, FIX e Fator de Von Willebrand (FvW), correspondendo aos quadros de Hemofilia A, Hemofilia B e os diferentes subtipos da Doença de Von Willebrand, respectivamente. Sendo as mesmas reconhecidas como as coagulopatias hereditárias mais prevalentes no mundo, no Brasil, bem como no estado da Paraíba. (REZENDE, 2010).

Adicionalmente, com prevalências menores, há pacientes com deficiências congênitas dos fatores I (Fibrinogênio), II (Protrombina), V, VII, X, XI e XIII da coagulação, sendo estes categorizados como portadores de Coagulopatias Hereditárias Raras. (COSTA, 2015).

È importante mencionar que de conformidade com a patologia diagnosticada, os pacientes podem apresentar sintomatologias diversas, com sangramentos distintos, de origem espontânea e/ou induzida por trauma, presentes ao nascimento ou diagnosticado eventualmente ao longo da vida. Assim, o manejo das diversas desordens da coagulação representa um importante desafio aos profissionais da saúde, incluindo o diagnóstico clínico - laboratorial preciso e se necessário a implantação das condutas terapêuticas adequadas. (FABIÃO, 2013).

Mediante essa problemática de saúde, o governo federal brasileiro lançou mão de um registro nacional denominado “*Hemovida Web Coagulopathies*”. O mesmo corresponde a um sistema informatizado que objetiva qualificar a atenção aos portadores de Coagulopatias Hereditárias, afim de documentar a epidemiologia e o curso natural da doença, bem como planejar pesquisas, administrar a terapia medicamentosa e avaliar o uso efetivo dos recursos públicos destinados a esse grupo populacional. (BARCA *et al*, 2010).

Dessa maneira, sob a nossa óptica, o sistema “*Hemovida Web Coagulopathies*”, torna-se uma importante ferramenta investigativa. Uma vez que, as informações oriundas dos centros participantessão transformadas em dados estatísticos relevantes. Assim, possibilitando inúmeras comparações entre as diferentes regiões do território brasileiro, bem como comparações com outros dados estatísticos internacionais relacionados à mesma temática abordada no presente estudo.

Portanto, esse estudo propõe uma prospecção atualizada da informação literária, compilando os principais dados científicos: mundiais, nacionais e regionais, incluindo dados da Paraíba, a despeito das Coagulopatias Hereditárias mais prevalentes, com ênfase na abordagem teórica essencial para o manejo adequado da prática clínica.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Mecanismo Hemostático

A circulação do sangue e a distribuição dos líquidos corporais são reguladas pela ação coordenada do sistema cardiovascular, envolvendo primordialmente o coração, vasos sanguíneos e sistema linfático. Nos vasos sanguíneos circula um fluido vital denominado sangue, sendo o mesmo responsável por diferentes funções, incluindo a manutenção da homeostasia e transporte de nutrientes essenciais ao corpo humano. (IRULEGUI *et al*, 2016).

A homeostasia é um processo complexo cujo objetivo é restabelecer o equilíbrio do sistema cardiovascular em resposta à lesão vascular, mantendo a integridade dos vasos e a fluidez sanguínea. Assim, o dano vascular desencadeia uma pronta resposta hemostática, composta por uma sequência de eventos integrados envolvendo os vasos sanguíneos, plaquetas, proteínas da coagulação, fibrinólise e inibidores naturais da coagulação. (SILVA, 2016).

Fisiologicamente, o sistema hemostático é responsável por manter a fluidez do sangue no interior dos vasos sanguíneos íntegros. Esta condição é preservada devido às propriedades não trombogênicas das células endoteliais, não fomentando eventos trombóticos ou hemorrágicos. (BERGER *et al*, 2014).

Contudo, mediante uma lesão vascular, o sistema hemostático visa interromper o sangramento originado, evitando perdas sanguíneas excessivas no local da lesão. Simultaneamente, também objetiva controlar adequadamente a perda da fluidez do sangue no interior vascular, evitando a formação excessiva e descontrolada de trombos no local da lesão. (SANTOS, 2015).

Dessa maneira, para facilitar a didática deste complexo sistema, o mecanismo hemostático foi fragmentado em três etapas: homeostasia primária, envolvendo vasos e plaquetas, homeostasia secundária, contemplando fatores da coagulação, e por fim a homeostasia terciária envolvendo o processo de fibrinólise. (RODRIGUES, 2012).

A despeito da homeostasia primária, os principais constituintes deste processo inicial são: endotélio vascular, fatores anti e pró-coagulantes, FvW, plaquetas e micropartículas. (COSTA, 2015).

No que se refere ao endotélio vascular, o mesmo é representado por uma monocamada celular que reveste o interior dos vasos, localizado entre o lúmen vascular e os componentes

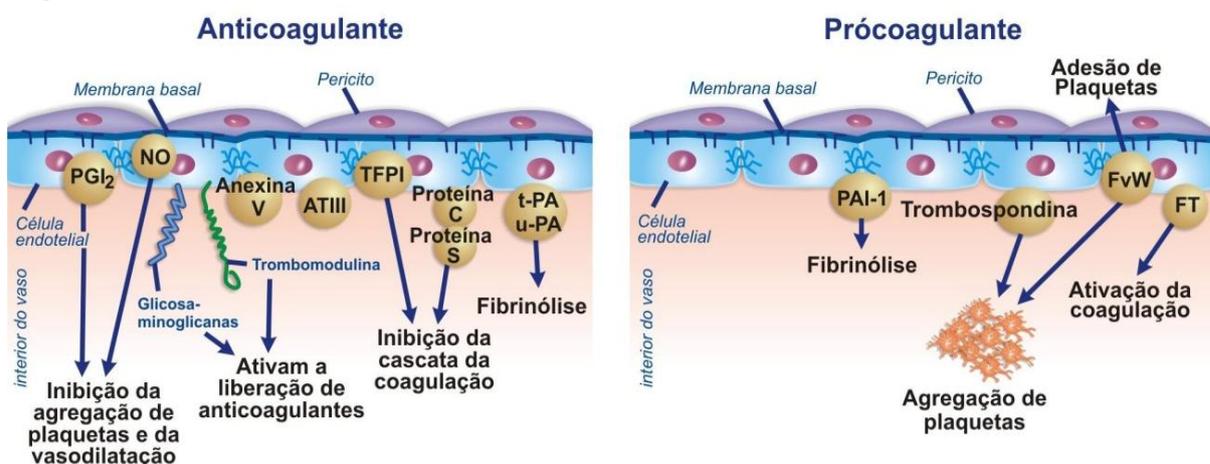
da parede do vaso, propiciando a liberação de várias substâncias envolvidas no tônus vascular local ou no processo de coagulação do sangue. (STORCH, 2017).

Dado o exposto, o endotélio vascular em condições de normalidade, exerce uma função anticoagulante, favorecendo a vasodilatação e inibição do processo de ativação e agregação plaquetária, a fim de restabelecer a fluidez sanguínea. Portanto, os principais componentes responsáveis por esta anticoagulação, correspondem às glicosaminoglicanas, prostaciclina, prostaglandinas e o óxido nítrico. (COLAÇO, 2010).

Entretanto, quando ocorre uma injúria vascular no intuito de coibir a hemorragia, a função pró-coagulante é exercida, liberando diversas substâncias para o local da lesão, tais como: endotelina 1, fator tecidual e o FvW, dentre outras. (VOUGA, 2013).

Em vista disso, para evitar a coagulação excessiva e preservar a homeostase vascular, o endotélio sintetiza várias proteínas. As principais substâncias que contemplam este fenômeno e suas respectivas funções são: (i) proteína inibidora de fator tecidual (IFPI) e complexo proteína C/S que inibem a nível de cascata da coagulação; (ii) as glicosaminoglicanas, antitrombina III, anexina V e a trombosmodulina, impedem a ativação e a coagulação intravascular; e (iii) óxido nítrico e as prostaglandinas que coíbem a agregação e vasodilatação promovida pelas plaquetas. Assim, de conformidade com a literatura científica, estes fatores vasoativos estão evidenciados na Figura 1. (RODRIGUES, 2012).

**Figura 1- Mediadores endoteliais da hemostasia**



Fonte: Rodrigues (2012)

Em adição, outro componente importante referente à hemostasia primária é o fator de Von Willebrand. Correspondendo a uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular (HMWM), sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos. Exerce duas funções essenciais no processo hemostático, descritas a seguir: (i) confere a ligação das plaquetas à superfície endotelial lesada, promovendo a adesão entre elas; (ii) promove o carreamento do

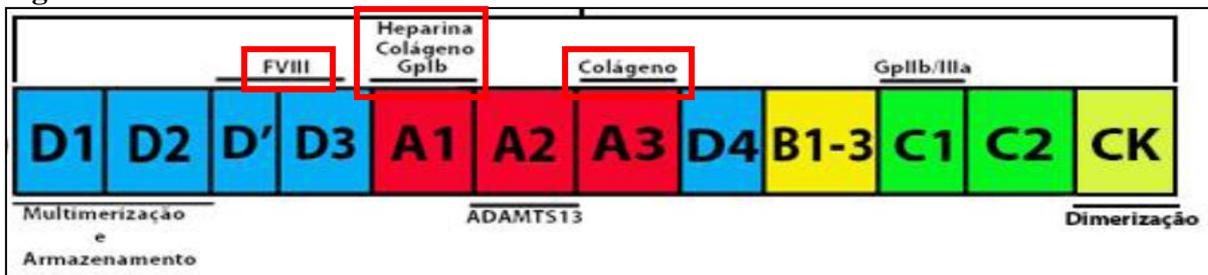
fator VIII com objetivo de impedir a degradação proteolítica na hemostasia secundária. (PINHEIRO, 2017).

É relevante mencionar que o gene do FvW localiza-se no braço curto do cromossomo 12. Sendo constituído por subunidades idênticas de 270 kilodalton (kD) cada uma, contendo cerca de 2.050 aminoácidos e tempo de meia-vida em torno de vinte horas. Dessa maneira, deficiências ou alterações de concentração, estrutura ou função desta glicoproteína, podem desencadear um quadro hemorrágico denominado DvW. Este distúrbio hemorrágico hereditário transmitido pelo caráter autossômico é resultante das mutações no gene que codifica o FvW. (CAVALCANTI, 2018).

A despeito da estrutura molecular do FvW, observa-se sua distribuição em domínios com diferentes funcionalidades no processo hemostático. Entretanto, foram destacados quatro domínios que auxiliam na avaliação clínica adequada de patologias que envolvem o FvW, sendo os mesmos denominados de D', D3, A1 e A3. (COSTA, 2015).

Nesse contexto, conforme mostra a Figura 2, os domínios D' e D3 possuem pontos de conexões com o FVIII. Assim, podem interagir com o FvW e o proteger da proteólise plasmática, antes que seja iniciado o processo de coagulação. Além disso, os domínios A1 e A3 ligam-se ao colágeno, sendo que o A1 disponibiliza seu sítio de ligação para a Gp1b das plaquetas e a heparina. (FREITAS, 2017).

**Figura 2- Domínios funcionais do Fator de Von Willebrand**

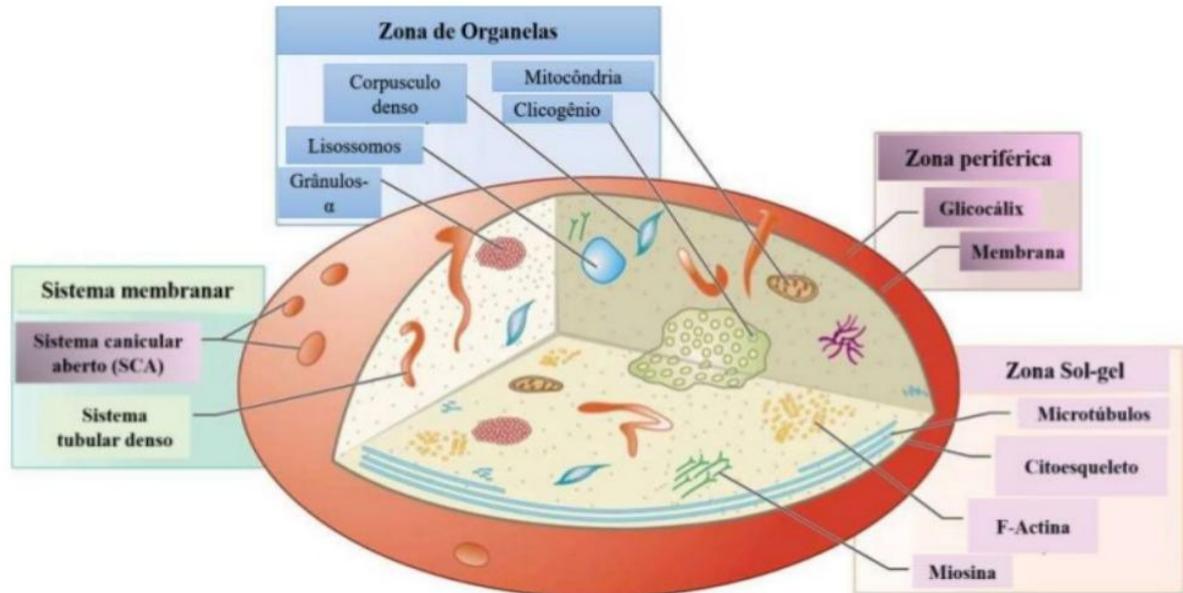


Fonte: Freitas (2017)

Outro constituinte fundamental na hemostasia primária são as plaquetas, que se compõem de pequenos fragmentos citoplasmáticos anucleados derivados dos megacariócitos. Fisiologicamente, encontram-se circulante nos vasos sanguíneos juntamente com os leucócitos e hemácias. A sua estrutura interna é dividida em quatro zonas: (i) zona periférica (responsável pela troca de substâncias com o meio externo); (ii) zona estrutural (confere forma); (iii) sistema membranar (desencadeia eventos enzimáticos e contráteis, além de concentrar íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )); (iv) zona de organelas, no qual se encontra os grânulos

citoplasmáticos (grânulos *alfa*, densos e demais componentes celulares como mitocôndria e lisossomos) (Figura 3). (ZAPATA, 2014).

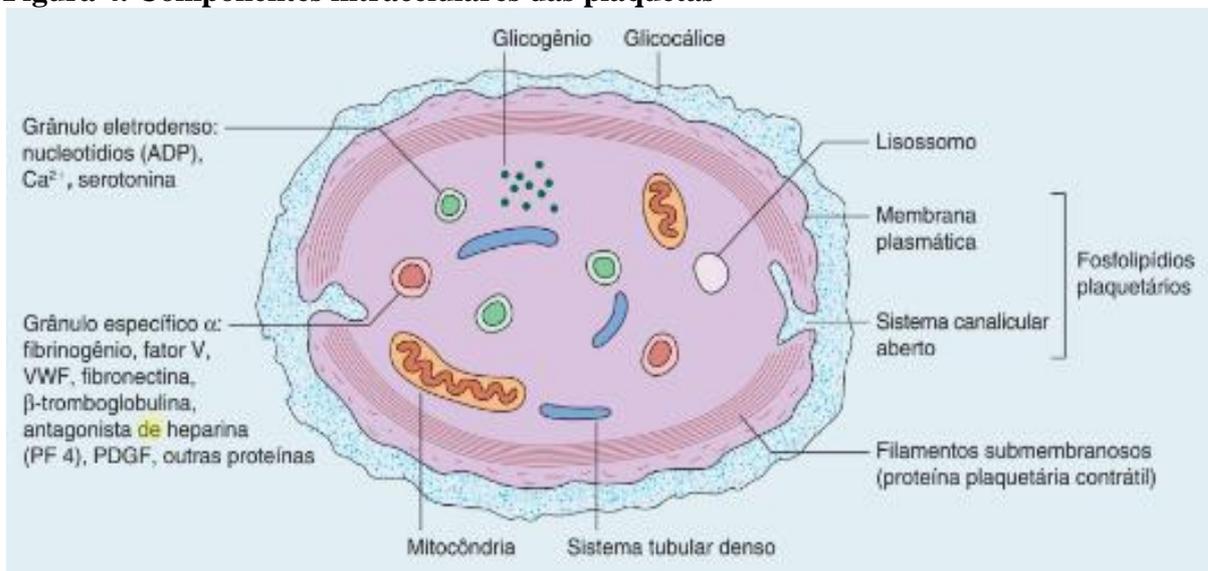
**Figura 3. Morfofisiologia plaquetária**



Fonte: Adaptado de McKenzie & Willians (2015)

No que se refere aos constituintes plaquetários, os grânulos *alfa* contemplam proteínas adesivas, FvW, trombospondina, fator IV plaquetário, fator XI, fator do crescimento e o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI). Diferentemente dos grânulos densos que são constituídos de  $Ca^{2+}$ , serotonina, adenosina difosfato (ADP) e adenosina trifosfato (ATP). Por fim, os demais componentes celulares que atuam armazenando enzimas ou auxiliando em processos metabólicos da função plaquetária (Figura 4). (OLIVEIRA *et al*, 2013).

**Figura 4. Componentes intracelulares das plaquetas**



Fonte: Hoffbrand (2018)

Por fim, tem-se o último integrante do processo hemostático primário, as micropartículas, representadas por pequenos fragmentos presentes nas membranas plaquetárias. Estas micropartículas de plaquetas (PMPs) são vesículas submicroscópicas formadas por brotamento durante o processo de ativação plaquetária. Por apresentarem antígenos específicos para as glicoproteínas Ib, IIa e IIb, promovem o carreamento do fator tissular (FT) liberado na propagação do coágulo. (RODRIGUES, 2012).

Dessa maneira, quando o vaso encontra-se íntegro, estes fragmentos possuem ação anticoagulante, produzindo pequenas quantidades de trombina ativando a proteína C, contribuindo para manutenção da fluidez vascular. Todavia, frente a uma lesão vascular as PMPs desempenham efeito pró-coagulante, pois, secretam quantidades maiores de trombina, ativando as plaquetas e o fator VIII. Além disso, contribui na formação do complexo protrombinase através da expressão de receptores com alta afinidade para os fatores da coagulação FVIIIa e FVa, na hemostasia secundária. (BARROS, 2014).

Em virtude dos fatos mencionados acima, para poder entender minuciosamente a fase inicial da formação do trombo e o envolvimento de seus principais constituintes, didaticamente, este processo foi dividido em quatro etapas: vasoconstrição local, adesão, ativação e agregação plaquetária. (BERGER *et al*, 2014).

É sabido que a vasoconstrição é um evento transitório que objetiva reduzir o fluxo sanguíneo local, retardando a perda de sangue extravascular. Desse modo, quando um vaso é lesado, há vasoconstrição local com plaquetas circulantes liberando substâncias vasoconstritoras tais como: serotonina, endotelina 1 e tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), de acordo com a Figura 5. (PERIAYAH, 2017).

**Figura 5. Mecanismo de vasoconstrição**



Fonte: Periyah (2017)

Posteriormente a este processo de vasoconstrição, a matriz subendotelial expõe o sangue ao contato com o colágeno, promovendo a adesão plaquetária frente ao FvW. Assim,

adesão plaquetária é o resultado da exposição do complexo (Gp1b/IX) e integrinas, frente ao FvW, o colágeno e as micropartículas. (OLIVEIRA, 2013).

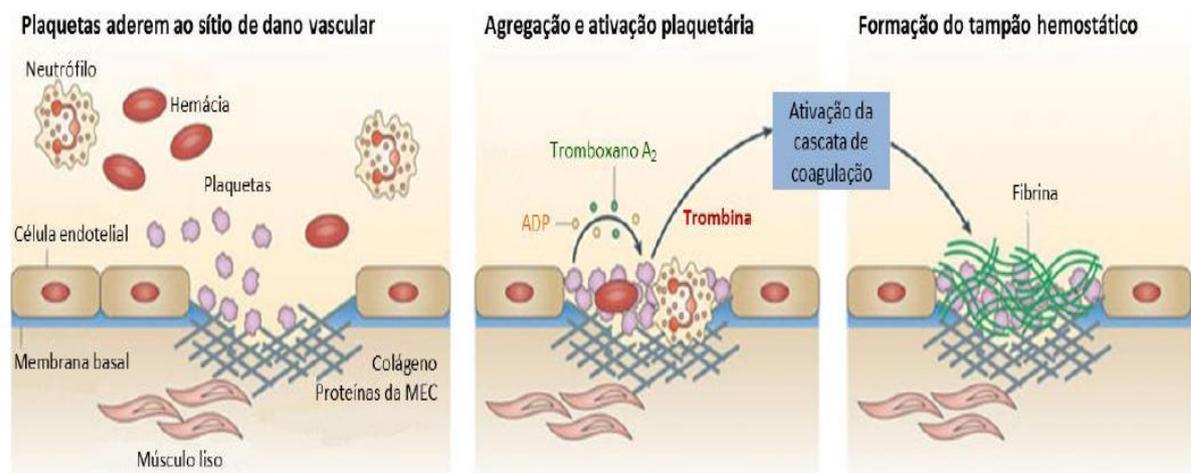
Logo, via sinalização intracelular, as plaquetas são ativadas e liberam o conteúdo dos grânulos *alpha*, que se ligam ao colágeno e ao FvW, intensificando a adesão plaquetária ao endotélio. Ou seja, após adesão plaquetária ao subendotélio, há uma transdução de sinal, no qual altera-se o citoesquelodo plaqueta e sua conformação, estimulando a mobilização de cálcio, ativando o sistema contrátil actina-miosina. (FERREIRA, 2010).

O sistema contrátil pode ser ativado por dois mecanismos: (i) através do aumento de íons cálcio, liberando indutores da ativação e agregação plaquetária, tais como: fosfolipase A2, ácido araquidônico, tromboxano A2; ou (ii) pela interação da trombina com a glicoproteína 1b plaquetária. (BERGER *et al*, 2014).

É importante salientar que as plaquetas através das propriedades de suas membranas e seus conteúdos citoplasmáticos, podem desempenhar inúmeras funções no processo hemostático, entre eles: (i) adesão plaquetária juntamente com o FvW, fibrinogênio, fibronectina e trombospondina; (ii) fatores coagulantes (proacelerinae o antecedente de tromboplastina plasmática); (iii) agentes anti-fibrinolíticos (PAI-1 inibidor de plasmina); (iv) vasoconstritores (serotonina e tromboxano A2); dentre outras funções. (RODRIGUES, 2012).

De acordo com a Figura 6, quando ativadas, as plaquetas liberam seus constituintes, e posteriormente, agregam-se umas às outras formando um tampão hemostático primário. Sendo assim, durante a agregação, realiza-se uma segunda ligação entre o FvW e colágeno das integrinas, logo em seguida, o complexo Gp1b/IIIa e as integrinas alteram-se conformacionalmente e se ligam ao fibrinogênio, formando o tampão inicial. (OLIVEIRA *et al*, 2012).

**Figura 6- Mecanismos de adesão, ativação e agregação plaquetária**



Fonte: Oliveira (2012)

Desta forma, em lesões de pequeno porte, este mecanismo é efetivo no combate a hemorragia. Porém, para lesões de médias e grandes dimensões, trata-se então de um evento transitório, a inibição do sangramento será momentânea, mas, fornece subsídios pró-coagulantes suficientes para ativar a cascata da coagulação e iniciar o processo hemostático secundário. (PRADO *et al*, 2014).

Neste contexto, a superfície plaquetária por conter fosfolipídios aniônicos liga-se com os fatores da coagulação, somente assim, que as reações proteolíticas podem formar trombina. A trombina formada funcionará como substância pró-coagulante que amplificará o recrutamento e a ativação das plaquetas, processo este crucial para inicialização da hemostasia secundária. Em vista disso, durante a hemostasia secundária, a ativação enzimática ocorre de forma sequencial, no qual proteínas plasmáticas (fatores da coagulação) ativam-se por proteólise em um sistema de amplificação e formam o coágulo de fibrina. (COSTA, 2015).

Assim, após a formação do coágulo, faz-se necessário que um novo sistema seja ativado para realizar a reparação do vaso lesado e reorganização do fluxo sanguíneo. O sistema fibrinolítico é o processo de retirada gradual dos filamentos de fibrina, sendo composto por duas etapas, na primeira ocorre à conversão do plasminogênio em plasmina, através de substâncias ativadoras de plasminogênio, e na segunda há proteólise da fibrina formando assim os produtos de degradação. (RODRIGUES, 2012).

Portanto, denota-se que a hemostasia contribui efetivamente para a homeostase do sistema cardiovascular, uma vez que este mecanismo busca o equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, evitando as ocorrências de diáteses hemorrágicas ou trombofilias. (IRULEGUI, 2016).

Então, frente à necessidade diagnóstica de inclusão ou exclusão de uma patologia desencadeada pelo processo hemostático, torna-se importante estabelecer qual mecanismo está desencadeando este evento hemorrágico ou trombótico. Sendo assim, faz-se necessário o entendimento teórico-prático dos eventos hemostáticos primários, secundários e terciários para a otimização da avaliação clínico-laboratorial dos pacientes. (REZENDE, 2010).

## **2.2 Sistemas da Coagulação**

Sequencialmente, após abordagem da hemostasia primária, propõe-se o entendimento do mecanismo da coagulação secundária. Uma vez que, este processo inicia-se através da ativação plaquetária em resposta a injúria vascular, onde o tampão plaquetário temporário é transformado em um agregado insolúvel de fibrina. (BERGER *et al*, 2014).

Deste modo, a fase secundária ou coagulação sanguínea, propriamente dita, tem por finalidade a geração de trombina. Uma vez que, este mecanismo consiste nas interações bioquímicas de proteínas específicas do endotélio vascular e plaquetas, no qual por intermédio de proteases e seus cofatores convertem o fibrinogênio em um polímero insolúvel, a fibrina, consolidando o tampão primário e transformando-o em tampão hemostático propriamente dito. (SANTOS, 2015).

A despeito das proteínas plasmáticas envolvidas na hemostasia secundária, estas são denominadas de fatores da coagulação. Sendo estes designados, em sua maioria, por algarismos romanos, seguido ou não da letra “a”, este último indica a forma ativada do fator. Assim, uma vez ativado, cada fator desempenha sua atividade, quer seja, como substâncias precursoras da coagulação, cofatores ou como substrato de ativação para enzimas inativas (zimogênios), conforme demonstrado no Quadro 1. (IRULEGUI, 2016).

**Quadro 1 – Características dos fatores da coagulação humana**

<b>NOMENCLATURA</b>	<b>FATOR</b>	<b>PESO (Da)</b>	<b>CONC.</b>	<b>ATIV.</b>
<b>FIBRINOGENIO</b>	I	340.000	2.600	Precursor
<b>PROTROMBINA</b>	II	72.000	100	Zimogênio
<b>FATOR TECIDUAL</b>	III	44.000	NA	Cofator
<b>ÍONS CÁLCIO</b>	IV	40	100,0	Cofator
<b>PROACELERINA</b>	V	330.000	6,6	Procofator
<b>PROCONVERTINA</b>	VII	50.000	0,5	Zimogênio
<b>F. ANTI-HEMOFÍLICO</b>	VIII	285.000	0,2	Procofator
<b>F. CHISTMAS</b>	IX	57.000	5,1	Zimogênio
<b>F. STUART- PROWER</b>	X	58.500	10	Zimogênio
<b>ANTECEDENTE DE TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA</b>	XI	160.000	4,8	Zimogênio
<b>F. DE HAGEMAN</b>	XII	85.000	40,0	Zimogênio
<b>F. ESTABILIZADOR DE FIBRINA</b>	XIII	320.000	20	Zimogênio
<b>FATOR DE FLETCHER</b>	Precalicrofina	90.000	40	Zimogênio
<b>F. DE FITZGERALD</b>	CAPM	120.000	70	Zimogênio

Fonte: Rodrigues (2012)

A princípio, exercem suas funções pró-coagulantes, uma vez que estes fragmentos são sintetizados no fígado e estão presentes em nossa circulação na forma inativa, até ocorrer o desencadeamento dos processos que estimulam a coagulação, com conseqüente ativação destes fatores plasmáticos (PRADO *et al*, 2014). Além disso, convém ressaltar que entre estas proteínas plasmáticas mencionadas, destacam-se os FVIII, FIX e o FvW, onde, suas

deficiências caracterizam os distúrbios hereditários da coagulação mais prevalentes no mundo, as hemofilias e a doença de Von Willebrand, respectivamente. (PINHEIRO, 2017).

Assim, dada a complexidade deste mecanismo, denota-se que os fatores plasmáticos apresentam fundamental importância na hemostasia secundária e na clínica do paciente, pois, facilitam a interpretação dos testes laboratoriais e auxiliam nas determinações diagnósticas, principalmente das coagulopatias hereditárias. (RODRIGUES, 2012). Dessa forma, levando-se em consideração aos aspectos mencionados, pode-se inferir que os fatores da coagulação, juntamente com o endotélio vascular e as plaquetas contemplam o complexo mecanismo fisiológico da hemostasia. (COSTA, 2015).

É importante mencionar que normalmente em nosso sangue há prevalência de substâncias anticoagulantes, tais como: óxido nítrico (NO), prostaciclina ( $PGI_2$ ), antitrombina III (ATIII), proteína inibidora de fator tecidual (TFPI), proteína C, proteína S, anexina V, ativador tecidual de plasminogênio (tPA), ativador do plasminogênio tipo-uroquinase (uPA) e trombospondina (TM). (CASTILLO, 2012). Porém, mediante uma lesão este mecanismo é reprogramado, daí então é ativado as substâncias pró-coagulantes, incluindo o fator tecidual (FT), FvW, trombospondina e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). (PIO, 2010).

Desse modo, os fatores vasculares precisam estar em consonância para manter a integridade vascular, fazendo-se necessário que haja um equilíbrio perfeito entre as funções pró-coagulantes e anticoagulantes, aliado a um processo de reparo tecidual. Caso estes fatores estejam em desequilíbrio, a probabilidade de acometimento de eventos (hemorrágico ou trombótico) encontra-se aumentada, uma vez que o processo de coagulação do paciente apresenta-se alterado. (SANTOS, 2015).

Por isso, para entender as peculiaridades da coagulação, atualmente, existem dois modelos propostos para explicar este fenômeno, são eles, o modelo clássico da coagulação e o sistema de coagulação baseado em superfícies celulares. (SILVA, 2016).

O modelo clássico da coagulação foi utilizado para justificar o entendimento do ponto de vista didático e para efeitos de interpretação de testes laboratoriais. E, devido ao surgimento de indagações sobre os eventos hemostáticos *in vivo*, para esclarecer estes questionamentos foi proposto o modelo de coagulação baseado em superfícies celulares, elucidando o mecanismo de coagulação sanguínea *in vivo* e a clínica apresentada pelo paciente. Assim, ambos os modelos tiveram suas contribuições sobre a hemostasia secundária, e, por este motivo serão abordados detalhadamente nos itens a seguir. (FERREIRA, 2010).

### 2.2.1 Sistema Clássico da Coagulação

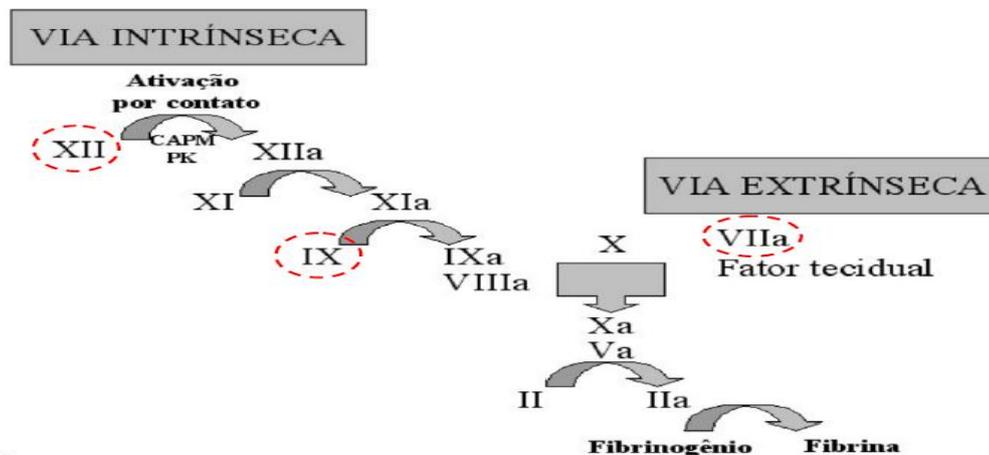
A fisiologia da coagulação sanguínea, tradicionalmente demonstrada por Macfarlane, Davie e Ratnoff retrata a concepção mais difundida referente ao sistema hemostático secundário. (BERGER, 2014).

Este modelo descreve a funcionalidade de cada fator da coagulação, mediante ação proteolítica sequencial de zimogênios, resultando na formação de trombina. Tal proposta divide estas reações enzimáticas em duas vias (intrínseca e extrínseca) nas quais convergem para a via comum. (CASTILLO, 2012).

A coagulação pela via intrínseca inicia-se após a interação do FXII com o colágeno do endotélio lesado e requer a presença dos componentes plasmáticos (CAPM e pré-caliceína) para poder converter a pré-caliceína (FXII) em caliceína (FXIIa), sendo este capaz de se autoativar por retroalimentação positiva gerando mais FXIIa. Ainda, o FXIIa é capaz de ativar o FXI que por sua vez ativa o FIX. O FIXa juntamente com seus cofatores, íons cálcio e o FVIIIa forma um complexo denominado tenase, este complexo transmembranário é capaz de ativar o FX. (RODRIGUES, 2012).

Na via extrínseca, a coagulação é desencadeada após uma lesão vascular, pois há liberação de um complexo contendo vários fatores, dentre eles o fator tecidual, fosfolipídios e proteínas com ação proteolítica. Este complexo interage enzimaticamente com os íons cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e o FVIIa, ativando assim o FX. (SILVA, 2016).

**Figura 7- Esquema clássico da cascata de coagulação: Vias intrínsecas e extrínsecas**

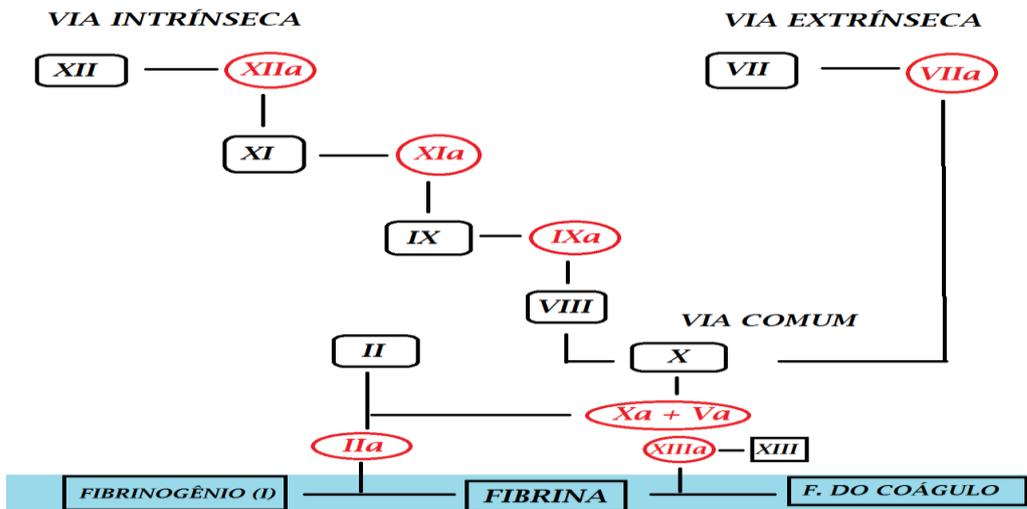


**Fonte: Silva (2016)**

Ambas as vias convergem para a via comum, uma vez que o FXa interage com os íons cálcio, fosfolipídios e o FVa, formando um complexo denominado protrombinase, este complexo por sua vez catalisa a conversão de protrombina em trombina. A trombina catalisa a

proteólise do fibrinogênio em filamentos frouxos de fibrina, que por sua vez, sofrem a ação do complexo trombina/FXIIIa/Ca<sup>2+</sup> e confere força e estabilidade ao coágulo de fibrina formado, através da ação do FXIIIa. (FERREIRA, 2010).

**Figura 8 - Modelo da coagulação sanguínea em cascata**



Fonte: Adaptado de Overbeyet al (2004)

Embora o conceito clássico de "cascata da coagulação" tenha representado um modelo bem sucedido e um avanço significativo no entendimento da coagulação, evidências recentes demonstraram que a hipótese da cascata não era completamente reprodutível *in vivo*. (SANTOS 2015).

Desse modo, surgiu a necessidade de elaborar um novo modelo que compreenda fidedignamente o processo hemostático *in vivo* demonstrando que as reações da coagulação ocorrem de maneira simultânea nas superfícies celulares. (CAGNOLATI, 2017).

### 2.2.2 Sistema de Coagulação: Baseada em superfícies celulares

O sistema de coagulação durante muito tempo foi considerado como uma reação sequencial de proteínas plasmáticas, constituída apenas pelos fatores da coagulação e plaquetas. No entanto, através de estudos clínicos e observações experimentais mais recentes, constataram que estes fatores plasmáticos interagiam com algumas superfícies celulares. (FERREIRA, 2010).

Esta evolução conceitual foi um grande avanço na elucidação dos eventos hemostáticos *in vivo*, assim como, para auxiliar na monitorização laboratorial. Pois, comprovou-se que o envolvimento celular atua como alicerce para as reações proteolíticas em cascata, confirmando a interdependência das vias (intrínseca e extrínseca) na coagulação. (BERGER, 2014).

Além disso, descobertas significativas foram relatadas pelos cientistas que defendem este modelo de coagulação, tais como: a trombina atuando como ativador fisiológico do FXI, a interação do complexo TF/FVII subsidiando o maior evento desencadeador da hemostasia, explica também, os diferentes graus de tendências hemorrágicas, devido às deficiências dos diferentes componentes das vias (intrínseca e extrínseca), inclusive em pacientes hemofílicos. (BAUTE, 2011).

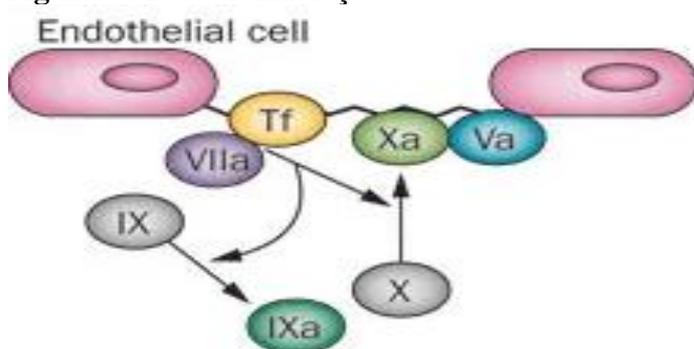
Assim, o modelo atual da coagulação sanguínea destaca as interações dos fatores da coagulação com superfícies celulares específicas, descritas em quatro fases sobrepostas: iniciação, amplificação, propagação e finalização, que serão descritas a seguir: (SILVA, 2016).

### FASE DE INICIAÇÃO

A fase de iniciação da coagulação ocorre mediante a exposição dos componentes sanguíneos a células que expressam o FT. Após o dano vascular ou ativação por substâncias endoteliais, origina-se um complexo FT/FVIIa, este complexo é responsável por ativar os fatores IX e X. O FIXa pode deslocar-se para a superfície plaquetária ativando-a e posteriormente iniciando a fase de amplificação. (OLIVEIRA, 2012).

O FX por sua vez pode desempenhar duas funções tais como: (i) pode dissociar-se da superfície celular e ser inativado pelos agentes anticoagulantes, TFPI e ATIII; (ii) pode associar-se ao seu cofator FVa para formar o complexo protrombinase, complexo este capaz de converter pequenas quantidades de protrombina em trombina na superfície celular, expressando o fator tecidual. Vale salientar que esta quantidade de trombina é suficientemente capaz de desencadear a amplificação da coagulação, caso haja injúria vascular. (FERREIRA, 2010). Mediante este contexto, a Figura 9 demonstra esquematicamente como transcorrem os eventos na fase de iniciação, com base no modelo da coagulação em superfície celular. (WISLER & BECKER, 2012).

**Figura 9– Fase de Iniciação**



Fonte: Wisler & Becker (2012)

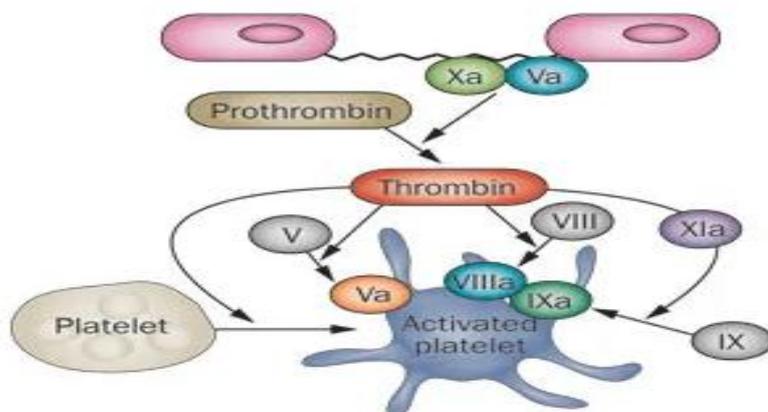
## FASE DE AMPLIFICAÇÃO

Na fase de amplificação, a quantidade de trombina gerada pode interagir com os receptores plaquetários e o complexo FVIII/FvW, formando ligações entre as plaquetas e as fibras de colágeno proporcionando mais adesão e ativação plaquetária. (BERGER, 2014).

Assim, na superfície plaquetária, a trombina formada pode ativar os cofatores V e VIII, bem como o FXI. Neste sentido, o FV é liberado na sua forma parcialmente ativada, sendo por consequente completamente ativado pela trombina formada. Já o FVIII promove a dissociação do FvW, permitindo-o mediar à adesão e agregação plaquetária. Uma vez que, ativados por mecanismos quimiotáticos, os fatores Va, VIIIa e XIa são atraídos para a superfície das plaquetas para iniciar a fase de propagação. (BAUTE, 2013).

Dessa maneira, de forma resumida e sistemática, a Figura 10 demonstra os mecanismos que foram desencadeados durante a fase de amplificação da coagulação. (WISLER & BECKER, 2012).

**Figura 10 – Fase de amplificação**



Fonte: Wisler & Becker (2012)

## FASE DE PROPAGAÇÃO

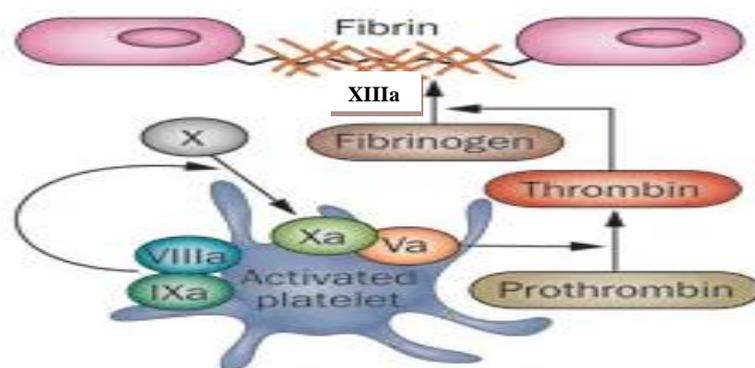
Ainda na superfície das plaquetas ativadas, ocorre a fase de propagação que é caracterizada pela produção de complexos tenases e protrombinases, bem como pelo recrutamento plaquetário no sítio da lesão. (IRULEGUI, 2016).

Sendo assim, o FIXa da fase de iniciação se liga ao FVIIIa liberado na fase de amplificação e forma o complexo tenase FIXa/FVIIIa. Este complexo é capaz de ativar o FX, o FXa por sua vez, associa-se ao FVa ligado as plaquetas da fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase FXa/FVa. (RODRIGUES, 2012). O complexo protrombinase intensifica a conversão de protrombina em trombina, convertendo o

fibrinogênio solúvel em fibrina. Bem como, ativa o FXIII para estabilizar os monômeros de fibrina e obter o tampão hemostático secundário. (BERGER, 2014).

Corroborando com esta ideia, a Figura 11 contextualiza de forma esquematizada a fase de propagação da coagulação, visto que, esta representa uma etapa bastante significativa no processo hemostático secundário e culmina na formação e estabilização do coágulo de fibrina. (WISLER & BECKER, 2012).

**Figura 11 – Fase de propagação**



Fonte: Wisler & Becker (2012)

### FASE DE FINALIZAÇÃO

Por fim, uma vez formado o coágulo de fibrina na região lesada, o processo de coagulação limita-se ao sítio da lesão, a fim de evitar oclusão trombótica nas áreas íntegras do vaso. Nesse sentido, para conter a disseminação do sistema de coagulação, quatro anticoagulantes naturais atuam neste processo, são eles: TFPI, proteína C (PC), proteína S (PS) e a ATIII. (CAGNOLATI, 2017).

O TFPI é uma proteína endotelial, que atua inibindo o complexo FT/FVIIa/FXa/TFPI, impedindo assim, que a produção de trombina fuja do controle. As proteínas C e S formam um complexo PC/PS capaz de degradar os fatores Va e VIIIa, fatores estes, essenciais para sustentar a formação de trombina no processo de coagulação. Em adição, temos a ATIII, no qual atua inibindo os fatores IIa, IXa, Xa e XIa contrabalanceando a coagulação. (SILVA, 2016).

Dessa forma, a Figura 12 ilustra de forma simplificada as três vias da anticoagulação: (i) O TFPI juntamente com seu cofator a (PS) atuando inibindo o complexo tenase na fase de iniciação da coagulação; (ii) A Antitrombina III realizando a inibição diretamente no processo de obtenção da trombina (FIIa); e por fim, (iii) A proteína C Ativada (APC) e seu cofator PS, inativando o complexo protrombinase na fase de propagação da coagulação. (LANE, 2017).



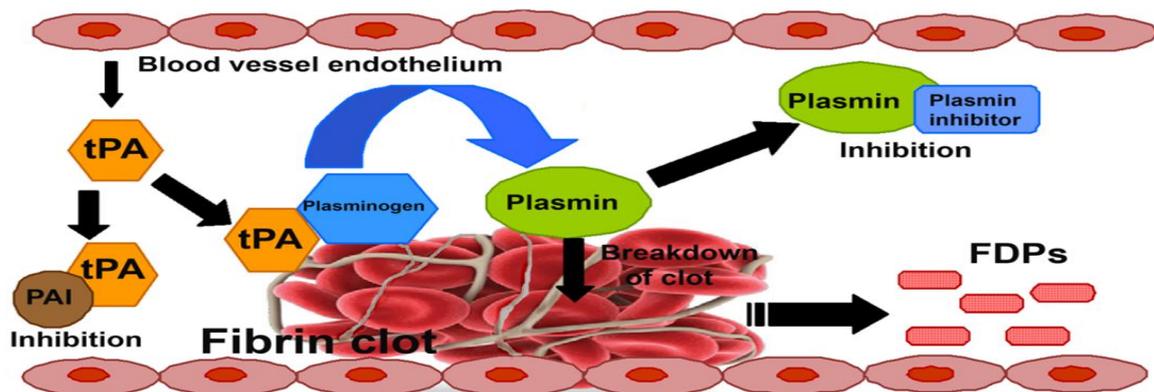
proteólise, estes ativadores formam plasmina, que por sua vez é capaz de degradar a fibrina e o fibrinogênio. (FABIÃO, 2013).

O processo da fibrinólise ou dissolução do coágulo sanguíneo, ocorre mediante a retração do coágulo e a degradação da fibrina insolúvel. Dessa maneira, quando um coágulo é formado, o plasminogênio encontrado na forma inativa é convertido em plasmina, resultando na lise da rede de fibrina e na inativação dos fatores I, II e V. (SILVA, 2016).

Em contrapartida, para a manutenção adequada da hemostasia, a inibição da fibrinólise ocorre mediante ação dos inibidores:  $\alpha_2$ -antiplasmina e o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI). A  $\alpha_2$ -antiplasmina atua diretamente na plasmina ativa, impedindo o surgimento de fibrinólise generalizada. Já o PAI, impede a ativação do plasminogênio, consequentemente não há produção de plasmina. (BERGER, 2014).

Diante dos fatos mencionados acerca do processo fibrinolítico, a Figura 13 mostra os mecanismos de ativação e regulação deste processo. A ativação ocorre através da inibição do PAI juntamente com o tPA, que inicia a cascata da fibrinólise. Por outro lado, sua regulação se desenrola por meio da ação dos inibidores de plasmina, impedindo a generalização da fibrinólise. (LANE, 2017).

**Figura 13- Mecanismo de ativação e regulação da fibrinólise**



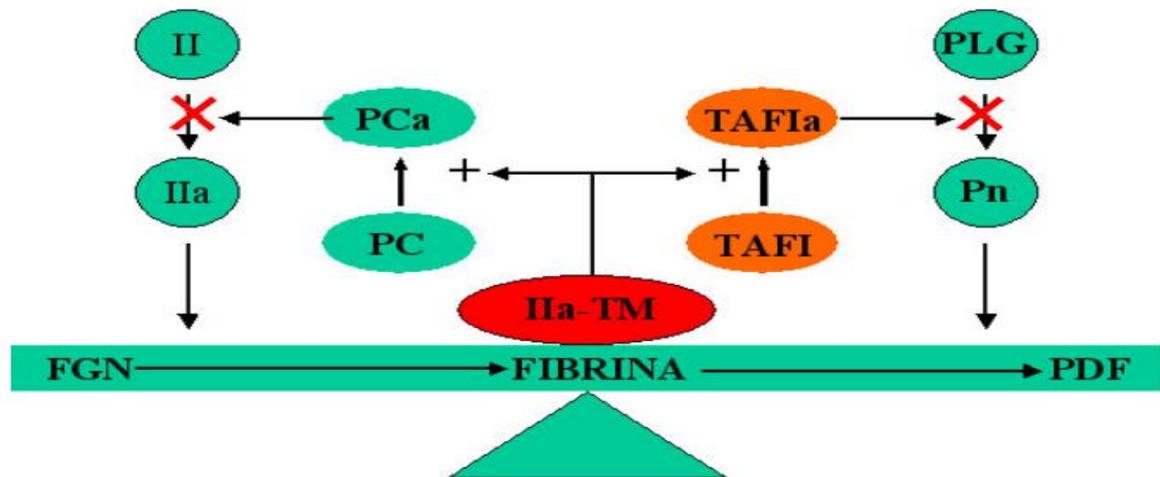
Fonte Júnior (2017)

Adicionalmente, existe ainda outro componente denominado Inibidor da Fibrinólise Ativado por Trombina (TAFI). Relatos científicos apontam essa enzima funcionando como substrato para o complexo trombina (FIIa)-trombomodulina (TM). Dessa forma, quando este complexo é ativado, lisinas carbonoterminais de fibrina são degradadas, para liberar o sítio de ligação do complexo plasmina/antiplasmina. Assim, o TAFI permite a ligação entre os sistemas de coagulação e fibrinólise, via fibrinogênio-fibrina. (RODRIGUES, 2012).

A Figura 14 mostra a principal via de ativação do TAFI, contemplando o complexo FIIa-TM na superfície do endotélio vascular. Este complexo poder ser ativado tanto viaproteína

C (PC), oriundo do processo de coagulação, quanto via sistema fibrinolítico. Este último é ativado indiretamente, ocasionando a modificação da fibrina através do TAFI. Uma vez que, ativado este inibidor, a conversão do plasminogênio (PLG) em plasmina (Pn) é bloqueada, impedindo assim a degradação e geração dos produtos da fibrina (PDFs). (REZENDE, 2010).

**Figura 14- Interligação dos sistemas da coagulação e da fibrinólise**



Fonte: Adaptado de Franco (2001)

Assim, no contexto fisiológico humano, a perda da homeostase entre coagulação e fibrinólise, pode desencadear vários distúrbios hematológicos, incluindo as coagulopatias hereditárias mais prevalentes em nosso país, tais como: a doença de Von Willebrand e as hemofilias A e B. (RANAL, 2014).

#### 2.4 Distúrbios Hemorrágicos Hereditários (DHHs)

Como pode ser observado, as patologias vinculadas ao processo hemostático estão condicionadas a três tipos de alterações: as ligadas a hemostasia primária, as coagulopatias e as doenças tromboembólicas. (CAGNOLATI, 2017).

Os distúrbios primários ocorrem frente aos processos de adesão e agregação plaquetária, incluindo as disfunções ou deficiência do FvW. Os distúrbios secundários envolvem os fatores da coagulação, levando a diminuição da produção de fibrina, tais como: alterações do fibrinogênio (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia) e as deficiências congênitas ou adquiridas dos fatores da coagulação. Por fim, têm-se os distúrbios terciários, caracterizado por alterações na funcionalidade do sistema fibrinolítico, aumentando o risco trombótico. (COSTA, 2015).

Relatos científicos mostram que no território brasileiro, as coagulopatias hereditárias mais prevalentes são as hemofilias A e B, além da Doença de Von Willebrand, representadas

pelas deficiências dos fatores VIII, IX e FvW, respectivamente. As demais coagulopatias hereditárias, tais como: as deficiências de fibrinogênio, FII, FV, FVII, FX, FXI e FXIII, são menos relatadas na nossa população. (BRASIL, 2016).

No que diz respeito às coagulopatias adquiridas, elas decorrem geralmente de processos autoimunes isolados ou associados a outras patologias. Pacientes acometidos com estas coagulopatias podem desenvolver autoanticorpos contra os fatores da coagulação, o que poderia aumentar a gravidade da enfermidade. (FABIÃO, 2013).

Sendo assim, tanto os portadores dos DHHs quanto os profissionais da saúde, necessitam do conhecimento sobre o conceito, a fisiopatologia e o diagnóstico destas coagulopatias hereditárias, para obter um diagnóstico preciso e orientação terapêutica adequada. (PINHEIRO, 2017).

Dessa forma, após o entendimento do processo hemostático e dos conceitos sobre os distúrbios hemorrágicos hereditários, para entender a fisiopatologia e fechar um diagnóstico preciso sobre eles, faz-se necessário o entendimento da perspectiva hematológica desses DHHs mais prevalentes no Brasil e no mundo, destacando-se a Doença de Von Willebrand (DvW) e as Hemofilias (A e B). (FERNÁNDEZ, 2012).

#### **2.4.1 Doença de Von Willebrand**

A DvW corresponde a uma das desordens hemorrágicas mais prevalentes na população mundial. Recentemente, segundo dados do Ministério da Saúde, somente no Brasil há 7.811 casos de pacientes com diagnóstico da doença de Von Willebrand registrados no sistema HWC. (BRASIL, 2016).

Todavia, para efetuação do diagnóstico, há limitações específicas devido ao custo, a complexidade dos testes e variabilidade clínica na apresentação da doença. Por este motivo, no intuito de uniformizar os critérios diagnósticos da DvW, foram elaborados um questionário e um *score* hemorrágico (*Bleeding Score*), afim de estabelecer pontos de cortes (*cut-offs*) quantitativos para classificar esta enfermidade, diferenciando assim, os indivíduos doentes de indivíduos saudáveis. (COSTA, 2015).

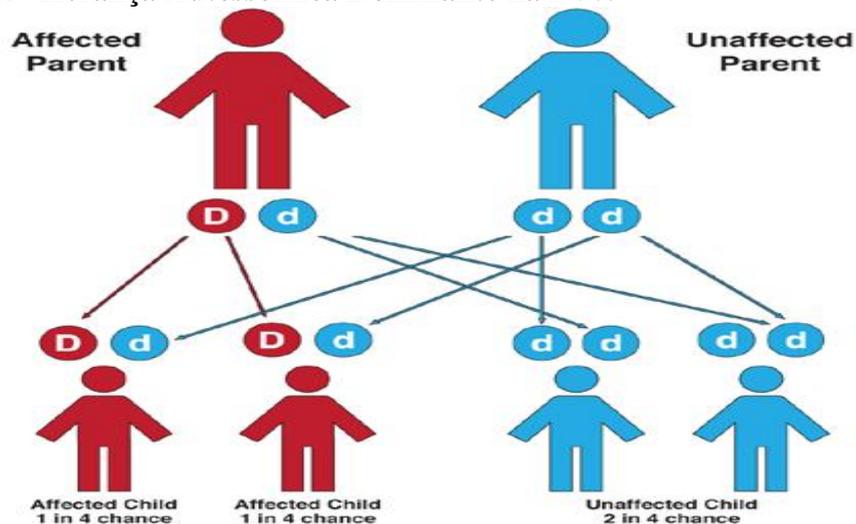
A *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) classifica a DVW em três tipos distintos: 1, 2 e 3, sendo que o tipo 2 tem quatro diferentes subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). Portanto, por possuir diferentes abordagens terapêuticas de acordo com tipo e subtipo da patologia, a classificação correta da DvW é fundamental para o diagnóstico e o tratamento correto da doença. (PARO, 2012).

Desse modo, para entender a DvW, é preciso resgatar alguns aspectos sobre o FvW, tais como: funções, seu papel na hemostasia e caráter genético. No que diz respeito à funcionalidade e o papel na hemostasia deste fator, ele possui duas funções principais, na hemostasia primária atua como mediador da adesividadeplaquetária e na secundária realiza a regulação da produção ou liberação do FVIII. (PINHEIRO, 2017).

Quanto aos aspectos genéticos, o FvW é codificado no braço curto do cromossomo 12. Assim, mutações genéticas nesta localização podem levar a um quadro patológico denominado DvW. É sabido que, esta patologia consiste na deficiência qualitativa e/ou quantitativa do FvW, geralmente herdado com caráter autossômico dominante.(CAVALCANTI, 2018).

A Figura 15 exemplifica o caráter autossômico dominante da DvW. Dessa maneira, demonstrando que um alelo do portador é suficiente para expressar o fenótipo, de modo que acomete semelhantemente em ambos os sexos, ou seja, um genitor afetado tem aproximadamente 50% dos filhos afetados. (HANDBOOK, 2016).

**Figura 15- Herança Autossômica Dominante na DvW**



Fonte: Handbook (2016)

Dessa maneira, caracterizando-se pela disfunção no processo de adesão plaquetária, devido à ausência ou anormalidade do FvW plasmático, e pela diminuição da atividade coagulante do FVIII (CAVALCANTI, 2018). Consequentemente, no contexto clínico, devido à diversidade de mutações, as manifestações da doença variam de intensidade, podendo ocorrer sangramentos leves, intermediários ou graves. (FABIÃO, 2013).

Sendo necessário mencionar que, os portadores da DvW leve, geralmente são assintomáticos, com diagnóstico ocasional após um trauma ou procedimento cirúrgico.

Eventualmente, quando sintomáticos apresentam comumente epistaxe, menorragia, gengivorragia, dentre outras manifestações hemorrágicas. Contudo, nos casos de DvW grave, os sangramentos profundos são mais frequentes, incluindo hematomas, hemartroses e até hemorragia intracraniana, podendo vir a simular um quadro hemorrágico típico de hemofilias. (REZENDE, 2010).

Atualmente, devido à grande capacidade de mutação no cromossomo 12, são relatados mais de 21 subtipos distintos da DvW, porém, apenas três são de importância clínica. Assim, o Quadro 2 correlaciona os aspectos fisiopatológicos e os diferentes fenótipos clínicos, subsidiando consequentemente, uma melhor conduta terapêutica. (COSTA, 2015).

### Quadro 2 – Classificação da Doença de Von Willebrand

<b>TIPO 1</b>	Defeito quantitativo parcial do FvW.
<b>TIPO 2</b>	Defeito qualitativo do FvW.
<b>2A</b>	Variantes causadas por uma deficiência seletiva de HMWM e consequente comprometimento da adesão plaquetária;
<b>2B</b>	Afinidade aumentada para a Gp1b.
<b>2M</b>	Defeito marcado na adesão plaquetária, mas com multímeros de FvW de características relativamente normais.
<b>2N</b>	Diminuição marcada da afinidade do FvW para o FVIII.
<b>TIPO 3</b>	Ausência completa do FvW.

Fonte: Costa (2015)

Como foi observado no Quadro 2, a DvW é dividida em três tipos, sendo que o tipo 2 apresenta quatro subdivisões. Os tipos 1 e 3 são expressos por defeitos quantitativos nos quais ocorre a diminuição na produção do FvW. Já o tipo 2, os defeitos são qualitativos, ou seja, não altera em quantidade a produção do FvW e sim, na síntese deste fator, uma vez que ele encontra-se anormal. (FREITAS, 2017).

Na condição de DvW Tipo 1, representando a maioria dos casos, os pacientes apresentam defeito na secreção ou aumento do *clearance*, uma vez que a depuração do FvW encontra-se alterada. Estas alterações na grande maioria dos acometimentos são causadas por mutações de caráter autossômico dominante. (FIDALGO, 2017).

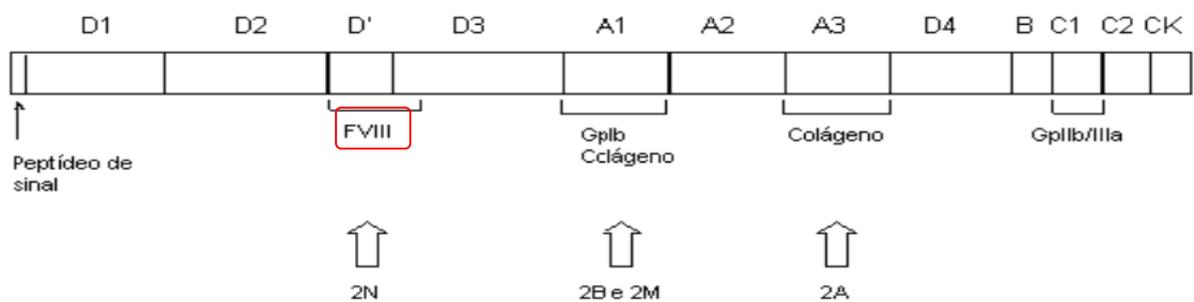
Sequencialmente, a DvW Tipo 2, representando cerca de 10 a 30% dos casos, foi dividida em subtipos 2A, 2B, 2M e 2N, conforme o sítio funcional onde ocorre a anormalidade. (MATOS, 2011).

No subtipo 2A ocorre à redução da ligação do FvW com a GP1b, contrariamente, o subtipo 2B possui alta afinidade pelo complexo FvW/GP1b. Diferentemente do subtipo 2A, as mutações no subtipo 2M impedem a ligação plaquetária ou subendotelial, devido à diminuição da interação com a Gp1b. (BRASIL, 2012).

Para finalizar tem-se o subtipo 2N, onde a mutação ocorrida neste domínio impede a ligação do FVIII com o FvW. Por se manifestar de forma dominante ou recessiva esta patologia, pode ser confundida como uma hemofilia do tipo A de grau leve, necessitando da realização do diagnóstico diferencial. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A Figura 16, mostra de forma ilustrada os domínios funcionais da DvW Tipo 2 e seus respectivos ligantes. Desse modo, alterações nas ligações da Gp1b ao domínio A1, do FVIII para com os domínios D' e D3 e do colágeno ao domínio A3, são sugestivos da DvW subtipo 2B, 2M, 2N e 2A respectivamente. (FREITAS, 2017).

**Figura 16 – Domínios funcionais e sua correlação com os subtipos da DvW tipo 2**



**Fonte: Ministério da Saúde (2010)**

Ainda relatando sobre os tipos de DvW, temos o tipo 3, correspondendo até 5% dos casos, caracterizada pela ausência do FvW. Assim, conseqüentemente, os portadores desta condição apresentam níveis baixos do FVIII, assemelhando-se com os quadros de hemofilia A moderada ou severa. Portanto, nestes pacientes, é extremamente importante a realização do diagnóstico diferencial destas condições clínicas. (MATOS, 2011).

No que se refere à conduta terapêutica adotada para os portadores da DvW, esta pode variar de acordo com o tipo/subtipo de doença. Por exemplo, os portadores da DvW tipo 1, respondem bem a desmopressina (DDAVP), uma vez que este medicamento eleva os níveis de FvW e do FVIII, induzindo a liberação do FvW que estava armazenado. (CAVALCANTI, 2018).

Nos portadores de DvW tipo 2, administra-se diretamente os concentrados de FVIII/FvW, pois a DDAVP pode potencializar a agregação plaquetária e causar uma trombocitopenia transitória. Já, os portadores de DvW tipo3 e os tipos 1 e 2 não responsivos

as terapias usuais, poderão candidatar-se a terapêutica profilática de longa duração. Porém, o uso prolongado de concentrados aumentam as chances dos portadores desenvolverem aloanticorpos contra o FvW transfundido, aumentando a gravidade da enfermidade. (BRASIL, 2012).

Mediante o exposto, observa-se a complexidade para efetuação diagnóstica da DvW, pois, além de possuir muitas vezes a clínica semelhante à hemofilia, ainda há desconhecimento sobre a fisiopatologia e genética desta enfermidade por parte dos profissionais de saúde e dos pacientes, acarretando em processos de gestão terapêutica inadequada e elevado custo financeiro para os subsídios terapêuticos. (RODRIGUES, 2013).

#### **2.4.2 Hemofilias: Tipo A e Tipo B**

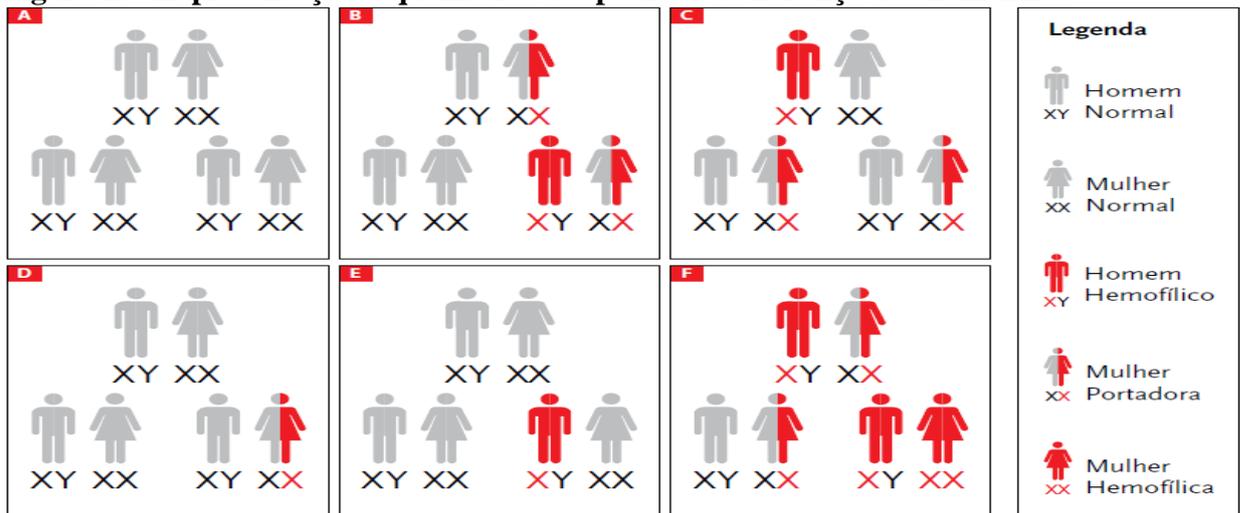
Com relação às hemofilias, por se tratar de um DHH de alta prevalência, encontra-se no topo do *ranking* nacional das coagulopatias hereditárias. Sendo mais prevalente a hemofilia A, representando cerca 42% e a hemofilia B 8% de uma população de 24.228 pacientes. Adicionalmente, os demais percentuais foram de outros distúrbios hemorrágicos a exemplo da DvW e demais coagulopatias raras entre outros transtornos. (BRASIL, 2016).

As hemofilias A e B são deficiências hereditárias herdadas em condições recessivas ligadas ao cromossomo X, acometendo em maior parte os indivíduos do sexo masculino. Apesar de muito rara, a hemofilia pode ocorrer em pacientes do sexo feminino, bem como, pode originar-se de uma mutação *de novo*, fenômeno que pode acometer tanto a mãe como o feto ou de forma adquirida após o desenvolvimento de aloanticorpos, doenças autoimunes, câncer. (SANTOS, 2010).

Este DHH foi associado a um quadro de hipocoagulabilidade devido às deficiências quantitativas ou qualitativas dos fatores da coagulação VIII (hemofilia A) e IX (hemofilia B), resultando em mutações no cromossomo X. (PIO, 2010).

A Figura 17 demonstra esquematicamente a hereditariedade das hemofilias. Particularmente, a Imagem B representa os casos clássicos de hemofilias, acometendo indivíduos do sexo masculino oriundo de mães portadoras da mutação; Imagem C ilustra filhas de homem hemofílico que serão portadoras obrigatórias; por fim, a Imagem E, demonstra os casos de mutação *de novo* devido a ocorrência da patologia se encontrar apenas entre irmãos e ausentes em gerações progressas. (MANUAL DE HEMOFILIA, 2015).

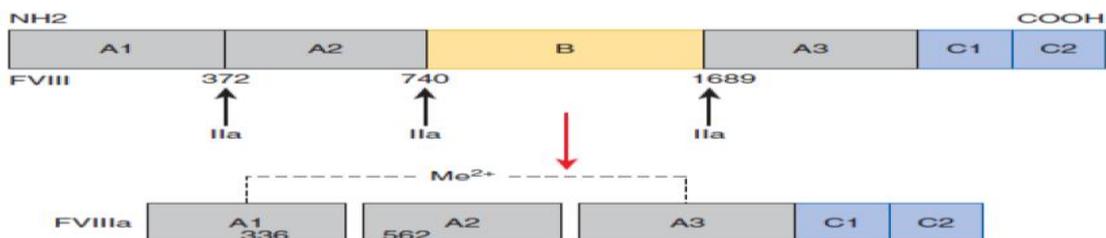
**Figura 17- Representação esquemática dos padrões de herança das hemofílias**



Fonte: Manual de Hemofilia (2015)

Quanto aos aspectos genéticos da hemofilia, os genes que codificam os fatores VIII e IX apresentam características fenotípicas distintas. O gene do FVIII localiza-se na porção terminal do cromossomo X (banda Xq28), compondo-se de uma estrutura complexa com mais de 186.000 pares de bases, 26 éxons e 25 íntrons. Diante da complexidade estrutural e sua variabilidade genotípica, três domínios funcionais são destacados conforme a Figura 18, devido à ativação do FVIII pela trombina (FII). (RODRIGUES, 2013).

**Figura 18- Representação estrutural do FVIII e seus domínios de interação com o FII**



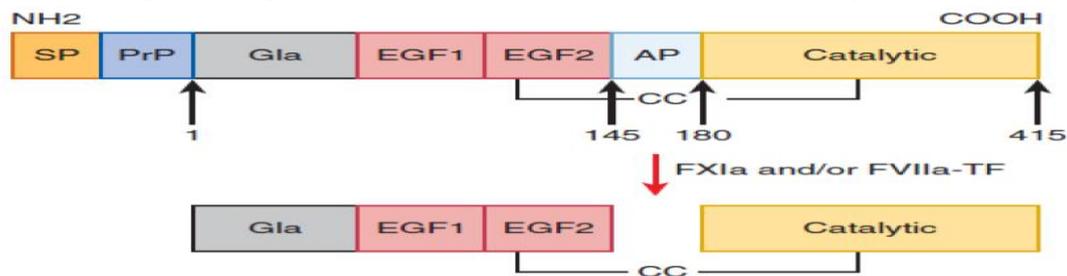
Fonte: Costa (2015)

Em relação à fisiopatologia da hemofilia A, tem-se que a maioria das mutações que desencadeiam esta patologia é recorrente, ocorrendo principalmente devido às inversões de íntrons, mais também pode se manifestar através de deleções, mutações *missense*, *nonsense* etc. (FERNÁNDEZ, 2012).

No que corresponde ao gene que codifica o FIX, este localiza-se no braço longo do cromossomo X (banda Xq27. 1) e engloba cerca de 1.400 nucleotídeos, subdivididos em 8 éxons. Diferindo da hemofilia A, as mutações acometidas aos pacientes com hemofilia B em sua grande maioria são pontuais ou *missense*, promovendo quadros clínicos distintos. (SANTOS, 2010).

A Figura 19 contempla a representação estrutural do FIX e seus sítios catalíticos. Nesse contexto, a via é iniciada por um peptídeo sinal (SP) codificado pelo éxon 1; adicionalmente, os éxons 2 e 3 localizados no domínio Gla promovem a ligação do FIX ao complexo FVIIa-TF; os éxons 4 e 5 codificam fatores de crescimento (EGF 1 e 2) que são essenciais na ligação do  $\text{Ca}^{2+}$  com o complexo tenase; o éxon 6 codifica o peptídeo de ativação (AP) e por fim, tem-se os éxons 7 e 8 codificando o domínio catalítico deste gene. (COSTA, 2015).

**Figura 19- Representação estrutural do FIX e seus locais de ativação**



Fonte: Costa (2015)

Diante do exposto, observa-se que as manifestações clínicas entre as hemofilias são indistinguíveis, entretanto, variam de acordo com a quantidade de fator presente no plasma, apresentando assim sangramentos de graus variáveis demonstrados no Quadro 3, dentre as mais comuns encontram-se as hemartroses e hematomas, podendo ocorrer hematúria, hematêmese, hemorragias espontâneas ou sangramentos intracranianos. (MANUAL DE HEMOFILIA, 2015).

**Quadro 3 – Classificação das hemofilias por gravidade correlacionando os níveis plasmáticos e as manifestações hemorrágicas**

GRAVIDADE	FVIII OU FIX	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS
<b>GRAVE</b>	< 1UI/dl (<0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartroses) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneo).
<b>MODERADO</b>	1UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1-5% do normal	Sangramentos relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos.
<b>LEVE</b>	5UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5-40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: Manual de Hemofilia (2015)

Sabe-se ainda que a gravidade e a frequência dos sangramentos variam consideravelmente entre indivíduos com o mesmo nível de fator plasmático em questão. Porém, nos pacientes hemofílicos severos, relata-se comumente há presença de hemorragias desde a infância e posteriormente ocorrem hemorragias de repetição, sangramentos intra-articulares, hematomas musculares ou em tecidos moles. (COSTA, 2015).

Com relação às manifestações leves, os sangramentos só ocorrem após traumas ou cirurgias, o aparecimento de equimose é um sintoma característico deste quadro hemorrágico, assim como, o surgimento de sangramentos pós-exodontias ou procedimentos cirúrgicos tardios. (RODRIGUES, 2013).

Desta maneira, pode-se inferir que na hemofilia A, cerca de 50 a 70% dos pacientes tendem a apresentar manifestações hemorrágicas graves, enquanto que 70% dos hemofílicos B apresentam os graus leves ou moderados, pois, a severidade da patologia geralmente corresponde ao fenótipo do sangramento. (RANAL, 2014).

Neste transtorno hematológico, o sangramento ocorre devido ao comprometimento hemostático secundário, pois a deficiência do FVIII ou do FIX, dificulta a amplificação do processo. Uma vez que, as concentrações do FXa encontram-se insuficientes, não conseguindo gerar quantidades adequadas de fibrina, e por conseqüente, o tampão hemostático não exercer integralmente sua função coagulante. (LIMA, 2013).

Mediante o que foi mencionado, sabe-se que a hemofilia foi classificada de acordo com a quantidade deficiente dos fatores VIII ou IX, originando as hemofilias A e B, respectivamente. Sendo as mesmas caracterizadas por hemorragias de gravidades variáveis, acometendo diversas regiões do nosso corpo, sendo a diátese hemorrágica, o achado clínico mais frequente nos pacientes com hemofilia B e as hemartroses na hemofilia A. (REZENDE, 2010).

No que corresponde a hemofilia A ou hemofilia clássica, observa-se que o FVIII perde sua funcionalidade devido às mutações no gene que codifica este fator. No entanto, o quadro de hemofilia B ou doença de Christmas ocorre devido às mutações no gene que codifica o FIX havendo assim perda da função proteica no plasma. (COSTA, 2015).

Observa-se ainda que os pacientes hemofílicos de ambos os tipos, apresentam hemostasia primária ocorrendo normalmente, alterando-se apenas o processo de coagulação devido a pouca expressão dos fatores plasmáticos, fomentando a deficiência na formação e estabilização do coágulo de fibrina. Por isso é importante novos estudos sobre esta temática,

para que as reais causas e as manifestações clínicas sejam desvendadas. (RODRIGUES, 2013).

Vale salientar que para ambos os tipos de hemofilias o tratamento é realizado com a reposição endovenosa do fator deficiente. Portanto, deve-se levar em consideração a intensidade das manifestações clínicas, a localização, a duração do dano, a idade do paciente, histórico familiar, pois devido às semelhanças entre estas afecções faz-se necessário um diagnóstico correto para que haja uma terapêutica adequada. (PINHEIRO, 2017).

Sendo assim, as hemofilias A e B devido a sua alta prevalência contemplam os DHH mais relacionados aos sangramentos intrarticulares importantes, porém, existem ainda outras coagulopatias hereditárias que embora menos frequente, apresenta sua importância clínica e diagnóstica, estas classificadas como coagulopatias hereditárias raras.

### 2.4.3 Coagulopatias Hereditárias Raras (CHR)

Representando 5% dos distúrbios hemorrágicos hereditários, as coagulopatias raras compreendem as alterações do fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, X, XI, XIII, deficiência combinada de fatores dependentes da vitamina K e deficiência combinada dos fatores V e VIII. Sendo a deficiência do FVII a mais prevalente. (IRULEGUI, 2016).

Quanto a sua hereditariedade, as CHRs são transmitidas por herança autossômica recessiva, exceto, a disfibrinogenemia, que pode ter caráter recessivo ou dominante, ambos acometendo em maiores proporções pacientes do sexo feminino, conforme observado na Tabela 1. (MANUAL DE COAGULOPATIAS RARAS, 2015).

**Tabela 1 – Classificação, Herança e Prevalência das Coagulopatias Hereditárias Raras.**

COAGULOPATIAS HERED. RARAS	HERANÇA	PREVALÊNCIA
<b>DISFIBRINOGENEMIA</b>	Autossômica recessiva/ Dominante	1 / 1.000.000
<b>AFIBRINOGENEMIA</b>	Autossômica recessiva	1 / 1.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FII</b>	Autossômica recessiva	1 / 2.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FV</b>	Autossômica recessiva	1 / 1.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FVII</b>	Autossômica recessiva	1 / 500.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FX</b>	Autossômica recessiva	1 / 1.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FXI</b>	Autossômica recessiva	1 / 1.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FXIII</b>	Autossômica recessiva	1 / 2.000.000
<b>DEF. COMBINADA DE FV+FVIII</b>	Autossômica recessiva	1 / 2.000.000
<b>DEF. DE FATOR DEPENDENTE DE VIT. K</b>	Autossômica recessiva	1 / 2.000.000
<b>DEFICIÊNCIA DE FATOR XII, PK, HK</b>	Autossômica recessiva	Desconhecida

Fonte: Manual de Coagulopatias Raras (2015)

Desse modo, as mutações destas patologias podem ser tanto qualitativa (reduzindo as provas funcionais e imunológicas) como quantitativa (diminuindo a atividade coagulante). Sendo que a maioria dos portadores apresentam variações qualitativas, porém, as manifestações clínicas mais graves são expressas em homizigose e tem sua atividade coagulante abaixo do limiar de detecção utilizado na rotina laboratorial. Os pacientes heterozigóticos geralmente são assintomáticos, devido à produção do fator ser suficiente para desempenhar a hemostasia. (FERNÁNDEZ, 2012).

Devido ao baixo índice de acometimento destas enfermidades e as subnotificações, as informações sobre as manifestações clínicas, aspectos genéticos e opções terapêuticas ainda encontram-se limitadas, necessitando de mais estudos referentes a estas coagulopatias. (COSTA, 2015).

Todavia, sabe-se que as CHRs contemplam um conjunto de patologias envolvendo diversos fatores da coagulação. Iniciaremos abordando os distúrbios do fibrinogênio, estes subdividem-se em afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia, os dois primeiros caracterizam-se pela ausência e redução do antígeno plasmático de fibrinogênio, respectivamente, por último e não menos importante tem-se a disfibrinogenemia destacando-se pela normalidade ou redução do antígeno plasmático de fibrinogênio, ambos com funcionalidade baixa. (BRASIL, 2015).

Como pode ser observado o diagnostico diferencial dos distúrbios do fibrinogênio é bem complexo, necessitando de análises moleculares para fechar um diagnóstico correto e específico. (REZENDE, 2010).

Outro fator plasmático que integra as CHRs é a deficiência do FII, esta enfermidade ocorre devido a um defeito na ativação da protrombina ou na molécula de trombina gerada, podendo alterar a quantidade, funcionalidade ou ainda diminuir a atividade coagulante do fator II, onde as manifestações clínicas mais comuns são: equimoses, sangramentos mucosos, sangramentos por trauma, hemartroses e sangramentos do sistema nervoso central. (IRULEGUI, 2016).

Acerca da deficiência do FV, há expressão diminuída do FVa, ocorrendo durante formação do complexo protrombinase, uma vez que este fator plasmático é de fundamental importância na modulação inicial do coágulo e contribui para o processo de anticoagulação,

através do *feedback* negativo do FVIII, por isso, pacientes deficientes de FV apresentam sangramento mucoso como principal manifestação clínica. (CASTAMAN, 2017).

Em relação à deficiência do FVII, por ele estar envolvido no processo de iniciação da coagulação, há inibição da formação do complexo FT/FVII. Assim, conseqüentemente, não ocorre à ação proteolítica necessária para formação de fibrina. Nesta patologia, os portadores podem apresentar hematomas, epistaxes e equimoses como principais sintomas ao longo da vida. (MANUAL DE COAGULOPATIAS RARAS, 2015).

No que se refere à deficiência do FX, esta representa uma das CHR mais severa, apresentando hemartroses, hematomas, sangramentos gastrointestinais, dentre outras alterações hemorrágicas. Isso se deve ao fato do FX ser inicializador da via comum, assim, sua deficiência interrompe o processo de coagulação oriundo das vias extrínseca ou intrínseca, comprometendo amplamente a formação do coágulo. (REZENDE, 2010).

A CHR oriunda da deficiência do FXI, promove alteração na ativação plaquetária e redução da fibrinólise. Desencadeando como manifestações clínicas mais frequentes, os episódios de sangramento após traumas na cavidade oral, nariz, amígdalas e trato urinário, dentre outras condições hemorrágicas. (CASTAMAN, 2017).

Ainda nesta temática, tem-se a deficiência do FXIII, as alterações neste fator impedem a estabilização do coágulo de fibrina, desprotegendo-a da fibrinólise. Os portadores desta patologia variam de assintomáticos a sangramentos graves, este último pode desencadear hemorragia intracraniana, dificuldade de cicatrização e aborto espontâneo. (FERNÁNDEZ, 2012).

Existem ainda as deficiências múltiplas, que como o próprio nome já diz, refere-se a mutações em mais de um fator ou cofator da coagulação, estes apresentam sintomatologia variada, nos quais os testes realizados contemplam uma triagem com mais fatores para fechar o diagnóstico clínico. (BRASIL, 2015).

Após mensurar a fisiopatologia, manifestações clínicas e hereditariedade das DHHs, observou-se a necessidade de propagação sobre tais conhecimentos, pois os mesmos, além de promover orientação adequada na investigação diagnóstica, propiciam também a adoção de procedimentos clínicos e terapêuticos mais precisos, auxiliando nas intervenções anti-hemorrágicas ou antitrombóticas. (RODRIGUES, 2013).

Diante da necessidade manifestada, os aspectos referentes aos manejos clínicos adotados pelas literaturas atuais, serão abordados logo em seguida, no item avaliações clínicas e laboratoriais.

## **2.5 Avaliações Clínicas e Laboratoriais dos Distúrbios Hemorrágicos Hereditários**

Mesmo sabendo que a maioria das alterações da coagulação pode ser analisada de maneira rápida e eficaz, é preciso cautela durante as investigações. Pois, devido às frequentes similaridades clínicas entre as diversas coagulopatias hereditárias, faz-se necessário um diagnóstico diferencial correto para assegurar que o tratamento seja efetivo. Para isto, a avaliação clínica deve ser baseada na tríade: histórico pessoal e familiar do paciente, exame físico e exames laboratoriais. (PINHEIRO, 2017).

A princípio, deve ser realizada a anamnese, a fim de identificar a semiologia apresentada pelo paciente. Sendo importantes as informações, tais como: histórico familiar, localização e intensidade do sangramento, origem (espontânea ou pós-trauma), apresentações de anemias ou necessidades de hemotransfusões, dentre outras informações. Em adição, também são relevantes as informações sobre usos de medicamentos que podem alterar o equilíbrio hemostático, incluindo as classes dos cumarínicos, antibióticos de amplo espectro, quimioterápicos, antiinflamatórios, dentre outros. (MORAIS, 2015).

Após os procedimentos clínicos iniciais, realiza-se o exame físico do paciente, analisando a presença de petéquias, equimoses, hematomas, hemartroses, menorragias ou hematúria, dentre outros achados clínicos. Dessa maneira, visando uma adequada coleta de dados clínicos que possam ser correlacionados com um ou mais distúrbios hemorrágicos específicos. (BRASIL, 2012).

Posteriormente a coleta de dados clínicos, efetua-se a investigação laboratorial. Inicialmente, os testes de triagem, visam promover a identificação da(s) causa(s) e localização do dano hemostático. A análise minuciosa nesta etapa faz-se necessário, pois observa-se de modo geral quais são os componentes envolvidos nestes distúrbios hemorrágicos, assim como seus principais sítios de acometimento, manifestações clínicas e o tempo de sangramento apresentado por estas enfermidades.

Assim, para uma melhor contextualização da temática abordada, a Tabela 2 (p. 47) exibe de forma comparativa, dados clínicos e laboratoriais relevantes nos distúrbios hemorrágicos. (COSTA, 2015).

**Tabela 2 - Tipos de distúrbios hemorrágicos e suas características clínicas.**

<b>CARACTERÍSTICAS COMPONENTES ENVOLVIDOS SÍTIOS COMUNS DE HEMORRAGIA</b>	<b>PRIMÁRIOS</b>	<b>SECUNDÁRIOS</b>	<b>TERCIÁRIOS</b>
<b>ACHADOS FÍSICOS</b>	Plaquetas, FvW e parede vascular Pele, mucosas e tecidos moles	Fatores da coagulação Músculos, articulações e tecidos profundos	Fatores da Fibrinólise Feridas e trato geniturinário
<b>TEMPO DE HEMORRAGIA</b>	Petéquias e equimoses Imediato	Hematomas e hemartroses Tardio	Hematúria e Menorragia Tardio

Fonte: Costa (2015)

Na avaliação inicial da hemostasia primária são realizados os seguintes exames de triagem: hemograma com contagem plaquetária automatizada, tempo de sangramento (TS) e teste de agregação plaquetária, visto que os componentes primariamente envolvidos são as plaquetas, FvW e o endotélio vascular. (CASTILLO, 2012).

Particularmente, a avaliação quantitativa das plaquetas é realizada para detectar plaquetopenias, uma vez que plaquetas com valores inferiores a  $150.000/\text{mm}^3$  caracterizam esta alteração hematológica. Sendo importante destacar, que a diminuição do número de plaquetas pode ser de origem hereditária ou adquirida. Particularmente, as hereditárias incluem a DvW Subtipo 2B, a Síndrome de Bernard Soulier e Anemia de Fanconi. Já as adquiridas podem ser decorrentes de viroses, coagulopatias de consumo ou de anemias (aplásica e megaloblástica). (BARROS, 2014).

Na prática laboratorial, particularmente na triagem da DvW, a contagem plaquetária geralmente encontra-se dentro dos padrões de normalidade, exceto, para a DvW Subtipo 2B que pode apresentar-se dentro dos valores de referência ou de forma diminuída (plaquetopenia). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

No que se refere ao TS, este teste realiza um *screening in vivo* da hemostasia primária, medindo a função das plaquetas e da parede vascular. Assim, indicando quando prolongado, problemas de interação vaso-plaqueta, a exemplo da DvW ou transtornos hemorrágicos primários como vasculite, Síndrome de Cushing, escorbuto, dentre outros transtornos hemostáticos. (REZENDE, 2010).

É consenso na literatura científica, que o prolongamento do TS implica em alterações hematológicas. Dessa maneira, recomenda-se, que o TS seja realizado pela técnica de Ivy, considerando que o valor de referência compreende o intervalo de 1 a 9 minutos. (BRASIL, 2012).

Com relação ao teste de agregação plaquetária, este avalia por turbidimetria a agregação das plaquetas frente ação de agonistas tais como: ristocetina, ADP, ATP, colágeno e adrenalina. Dessa maneira, contribuindo na caracterização diagnóstica diferencial entre plaquetopatias e a DvW, visto que esta última é desencadeada por alterações no FvW. (ZAGO, 2013).

Na maioria das vezes, apenas estes testes iniciais de triagem não são suficientes para fechar um diagnóstico preciso, necessitando assim de outros testes específicos complementares para realizar o diagnóstico diferencial da patologia em questão. (MORAIS, 2015).

Assim, para a DVW, os exames oferecidos pelo SUS, são subdivididos em triagem, confirmatórios e especiais. Devido às peculiaridades e tipologias da mesma, os testes variam de acordo com o tipo da doença, o que exige um conjunto de avaliações quali/quantitativas do FvW e do FVIII, conforme exemplificam as Tabelas 2 e 3. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

**Tabela 3 – Testes laboratoriais da DvW**

TESTES DE TRIAGEM	TESTES CONFIRMATÓRIOS	TESTES ESPECIAIS
TS	Atividade do FVIII (FVIII: C)	Aglutinação
TTPa	Antígeno do FvW (FvW: Ag)	plaquetária induzida
Contagem plaquetária (CP)	Atividade do Co-fator de ristocetina (FvW: RCo)	pela ristocetina (RIPA)

**Fonte: Ministério da Saúde (2010)**

Sumariamente, na DvW, os testes de triagem são TS, TTPa e CP. Em adição, para os testes confirmatórios, tem-se a determinação da atividade do fator VIII (FVIII: C), determinação plasmática do FvW antígeno (FvW: Ag), determinação da atividade do FvW frente à ristocetina (FvW: RCo), e por fim os testes especiais que abrange os testes de aglutinação e de agregação plaquetária induzida pela ristocetina (RIPA). (SANTOS, 2017).

Vale ressaltar que a ristocetina é capaz de promover alterações estruturais no FvW facilitando sua interação com a Gp1b com conseqüente aglutinação, então, nos portadores da DvW observa-se uma diminuição ou perda da capacidade da interação do FvW com o seu sítio de ligação, devido à deficiência deste fator plasmático. (BRASIL, 2012).

Em relação aos testes confirmatórios três testes serão destacados: (i) o teste FVIII: C para avaliar a capacidade de ligação e manutenção dos níveis plasmáticos do FvW; (ii) o teste quantitativo FvW: Ag para medir a quantidade do FvW plasmático; e (iii) a determinação do

FvW: Rco a fim de refletir *in vitro* a interação do FvW com a Gp1b na presença de ristocetina. (MATOS, 2011).

Para complementar a avaliação diagnóstica da DvW, dois testes especiais são ofertados pelo SUS, são eles os testes de aglutinação e o RIPA. No teste de aglutinação avalia-se a agregação plaquetária, pois, nos pacientes normais a agregação ocorre normalmente, porém quando há deficiência do FvW acarreta diretamente em falta desta agregação entre as plaquetas. Quanto a RIPA, este teste é realizado com a adição de diferentes concentrações de ristocetina ao plasma rico em plaquetas do paciente, avaliando assim a afinidade do FvW pelas plaquetas. (ZAGO, 2013).

Diante do que foi exposto e considerando a complexidade diagnóstica da DvW, para facilitar o entendimento, foi demonstrado às principais características desta enfermidade e sua classificação laboratorial, conforme descrito na Tabela 4.

**Tabela 4 – Caracterização e Classificação laboratorial da DvW**

EXAMES LAB.	TIPOS DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND					
	TIPO 1	TIPO 2 <sup>a</sup>	TIPO 2B	TIPO 2M	TIPO 2N	TIPO 3
TS	N ou ↑	N ou ↑	↑	N ou ↑	N	↑
FVIII: C	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↓↓	↓↓
FvW: Ag	↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	↓↓
CP	N	N	N ou ↓	N	N	N
FvW: RCo	↓	↓↓	↓	↓↓	N	↓↓
RIPA	N ou ↓	↓↓	N	↓↓	N	A
FREQUÊNCIA	60-80%		15-30%		1-3%	

\*Fonte: Ministério da Saúde (2010) Abreviações (↑= elevado, N = normal, ↓= baixo, ↓↓= muito baixo, A= ausente)

Dando seguimento ao diagnóstico das desordens hemostáticas, a necessidade investigativa da hemostasia secundária, contempla diferentes exames laboratoriais, dentre eles: tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), teste de trombina (TT), dosagem de fibrinogênio plasmático e as quantificações dos produtos de degradação de fibrina (PDFs) e D-Dímeros (DD). (CASTILLO, 2012).

O TP avalia os fatores I, II, V, VII e X, esse exame de triagem possui três funções primordiais; (i) analisa a reatividade dos fatores da via extrínseca e comum; (ii) fornece indicação sobre a quantidade total de protrombina presente no sangue; e (iii) mede o tempo de ocorrência da coagulação, após a adição de tromboplastina tecidual e cálcio ao plasma. (BRASIL, 2012).

Seu padrão de normalidade pode ser expresso em tempo (entre 10-14 segundos) ou em percentual (70-100%) segundo a RNI (Relação de Normalização Internacional). Quando o TP revela-se prolongado é sugestivo de deficiências hereditárias, principalmente do FVII ou adquiridas, como a deficiência de vitamina K, CIVD ou uso de anticoagulantes orais e de anti-vitamina K. Bem como, sua diminuição pode ocorrer devido à ação medicamentosa de certos medicamentos, como os barbitúricos, diuréticos e os anticoncepcionais orais. (BRASIL, 2016).

O TTPA é um teste muito solicitado para avaliar o tempo de ocorrência da coagulação. Sabe-se que a formação do coágulo normalmente ocorre em menos de 35 segundos, assim, a partir do TTPA sugere-se deficiências ou inibidores dos fatores da coagulação. (PINHEIRO, 2017). Dessa maneira, o aumento do TTPa está comumente relacionado às hemofilias, coagulação intravascular disseminada, doença hepática, uso de anticoagulantes orais ou heparina, além das deficiências de vitamina K. (BRASIL, 2012).

Além disso, as elevações simultâneas do TP e TTPa, podem ser vistas nos transtornos da hemostasia humana. Uma vez que, podem representar deficiências combinadas de um ou mais fatores da coagulação. Ou mesmo, serem sugestivas da presença de anticorpo atuando como inibidor direcionado para determinado fator. Assim, particularmente neste contexto de elevações simultâneas de TP e TTPa, recomenda-se realizar um teste de mistura para auxiliar na diferenciação destas condições clínicas. (REZENDE, 2010).

Outro teste realizado para avaliar a hemostasia secundária é o teste de trombina (TT), caracterizado pela adição de trombina à amostra de sangue, após isso, o tempo de formação do coágulo é cronometrado, uma vez formado o coágulo, mede-se a velocidade de conversão de fibrinogênio em fibrina. Os valores normais encontram-se entre 9-12 segundos. (PINHEIRO, 2017).

O TT permite avaliar as deficiências do FI e a presença de anticoagulantes como a heparina que é uma antitrombina. Dentre os testes de triagem este é o de maior sensibilidade e geralmente encontra-se prolongado na presença de heparina, em altas concentrações de imunoglobulinas (por exemplo, na macroglobulinemia de Waldenström), nas disfibrinogenemias, na hipofibrinogenemia, na CIVD e quando há ativação do sistema fibrinolítico. Contudo, nos casos de afibrinogenemia este teste é interpretado como incoagulável. (REZENDE, 2010)

No que corresponde a dosagem de fibrinogênio, existem várias técnicas para sua realização, a mais utilizada é o método de Clauss, onde um excesso de trombina é adicionado

ao plasma diluído fazendo com que o tempo de coagulação dependa apenas da concentração de fibrinogênio, os valores normais estão entre 200 a 450mg/L e apresenta significância clínica importante nas hipofibrinogenemias, disfibrinogenemias, hepatopatias e na CIVD, visto que nestas patologias o FI encontra-se alterado. (FABIÃO, 2013).

Rotineiramente, a observação do coágulo se dá pelo TP e TTPa. Entretanto, a dosagem de fibrinogênio se faz necessária em situações de consumo de fatores da coagulação, incluindo CIVD ou situações de ativação do sistema fibrinolítico. Sendo importante mencionar, que alterações quantitativas ou qualitativas no FI comprometem a fase final da coagulação. Dessa forma, resultando em manifestações clínicas variáveis que dificultam a realização de um diagnóstico preciso, mesmo em laboratórios especializados. (BRASIL, 2015).

No contexto dos distúrbios hemostáticos secundários, contemplam-se os aspectos laboratoriais referente às hemofilias. Com isso, ao analisar os aspectos clínicos e os exames laboratoriais destas patologias, observou-se a grande semelhança entre elas, uma vez que tanto a hemofilia A quanto a hemofilia B tipicamente apresentam TTPa elevado e os demais testes de triagem normais. (COSTA, 2015).

De modo complementar, é possível ainda que os portadores de coagulopatias leves ou deficiências do FXIII, DvW ou da via fibrinolítica, não apresentem alterações nos testes de triagem descritos. Neste caso, o paciente deve ser submetido a outros tipos de exames para uma avaliação especializada. (REZENDE, 2010).

Diante destas observações, após realização da triagem, caso possível, recomenda-se que seja realizada a mensuração dos níveis de atividade coagulante juntamente com a análise molecular afim de excluir inclusive a condição de portadora da hemofilia. (BRASIL, 2012).

Portanto, as hemofilias A e B exigem diferenciação entre elas, para que haja o manejo terapêutico adequado. Além da diferenciação diagnóstica para as formas mais severas da DvW, acrescido das deficiências combinadas FV+FVIII, deficiência de vitamina K ou outras demais deficiências da coagulação. (PIO, 2010).

Quanto às demais coagulopatias hereditárias, na sua grande maioria, passa-se pela necessidade de fazer as determinações específicas dos prováveis fatores deficientes, confirmando assim o quadro clínico do paciente. Na tabela 5 (p. 52), pode-se averiguar as correlações dos testes laboratoriais com as coagulopatias hereditárias.

**Tabela 5 – Triagem das Coagulopatias hereditárias**

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>DEFICIÊNCIA DE FATOR</b>	<b>TS</b>	<b>TTPA</b>	<b>TP</b>	<b>TT</b>
<b>COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS RARAS</b>	<b>FI</b>	A	A	A	A
	<b>FII</b>	N	A	A	N
	<b>FV</b>	A	A	A	N
	<b>FVII</b>	N	N	A	N
	<b>FX</b>	N	A	A	N
	<b>FXI</b>	N	A	N	N
	<b>FXIII</b>	N	N	N	N
<b>COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS</b>	<b>FVIII</b>	N	A	N	A
	<b>FIX</b>	N	A	N	A
	<b>FvW</b>	A	A	N	N

\*Fonte: Adaptado de Brasil (2015) Abreviações (N= normal, A= aumentado)

Posteriormente a conclusão referente à abordagem dos aspectos clínicos e laboratoriais dos principais distúrbios hemorrágicos acometidos na hemostasia primária e secundária, tem-se para a hemostasia terciária, a recomendação de diversos exames, incluindo os produtos de degradação da fibrina (PDFs) e D-dímeros (DD). (RODRIGUES, 2010). Nas dosagens plasmáticas de PDFs e DD, objetiva-se diagnosticar e monitorar doenças ou quadros que causem hipercoagulabilidade, logo, níveis elevados de PDF ou DD indicam fibrinólise acelerada, ocasionando eventos trombóticos a exemplo da trombose venosa profunda e da embolia pulmonar. (CAGNOLATI, 2017).

Vale salientar que além das determinações de PDFs e DD, o Tempo de Trombina (TT) também pode ser utilizado para a triagem do processo fibrinolítico, a partir da avaliação do tempo em que o coágulo leva para se formar na presença de trombina. Este teste mede especificamente o tempo necessário para a conversão do fibrinogênio em fibrina, afetando-se apenas pela quantidade de fibrinogênio circulante ou pela presença de inibidores de trombina, por isso, utiliza-se o TT para diagnosticar distúrbios da coagulação e para avaliar a eficácia da terapia fibrinolítica. (REZENDE, 2010).

Em resumo, observa-se que com os resultados destes testes, o diagnóstico é direcionado para um determinado grupo de distúrbios hemorrágico, inclusive as coagulopatias hereditárias. Embora grandes avanços sejam observados, ainda há necessidade de se delinear programas específicos que busquem por melhorias dos padrões de saúde e da qualidade de vida destes pacientes. (RODRIGUES, 2013).

Dessa forma, o manejo das coagulopatias representa um grande desafio aos profissionais de saúde quanto à conduta terapêutica adequada e diagnóstico preciso dos distúrbios hemorrágicos hereditários. (PINHEIRO, 2017). Pois, como não há cura para estas

patologias, os portadores destes distúrbios necessitam de uma terapia onerosa e prolongada, a fim de evitar complicações em seus quadros. Então, para administrar a terapia medicamentosa e avaliar o custo efetivo dos recursos, a Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados (CPNSH) juntamente com o Departamento de Informática do SUS (DATASUS – MS) desenvolveram o Sistema Hemovida *Web* Coagulopatias (HWC). (SILVA, 2016).

## **2.6 Sistema Hemovida Web Coagulopathies**

No que concerne ao desenvolvimento do sistema HWC, a idealização e compilação de dados deste sistema foi iniciada em 2008, porém, a implementação ocorreu somente no ano seguinte, devido à necessidade de reunir dados clínicos confiáveis sobre os pacientes com DHH. (REZENDE, 2017). No Brasil até 2008, o registro desses pacientes era realizado através de planilhas do Excel e apresentava várias limitações, como dificuldade na atualização dos dados, fornecimento incompleto de dados do paciente, erros de digitação, duplicidade de cadastros entre outros. (FERREIRA, 2014).

Inicialmente, a primeira tentativa de implantação de um sistema informatizado limitava-se ao estado do Rio Grande do Sul, sendo denominado Hemovida ambulatorial. Porém, apresentava problemas de cobertura e fidedignidade nos dados cadastrais, de maneira que não foi implantado o sistema em todo o país. (BARCA, 2010).

Devido à necessidade de desenvolver um sistema confiável, estruturaram-se os dados cadastrais dos pacientes existentes na CPNSH juntamente com os dados do Sistema Hemovida ambulatorial e o DATASUS para constituir uma rede nacional de informações denominada Sistema Hemovida Web Coagulopatias. (REZENDE, 2017).

Esse sistema tem por objetivo registrar e atualizar os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com coagulopatias e outras doenças hemorrágicas. Elaborando assim, dados gerenciais referentes à prevalência, custo e conduta terapêutica adequada para os portadores de coagulopatias. (BRASIL, 2018).

Quanto ao planejamento e estruturação do sistema HWC, foram desenvolvidas variáveis relacionadas ao perfil de atendimento do paciente, através de módulos administrativos e clínicos. Sobre o módulo administrativo, o mesmo contempla o cadastro dos usuários e registros de novos casos, a inclusão de centros tratadores, as transferências de pacientes entre unidades federativas, a extração de dados, emissão de relatórios e o controle de estoque, utilização e distribuição dos concentrados de fatores da coagulação (CFC). (SILVA, 2016).

Em relação ao módulo clínico, o mesmo abrange o cadastro de dados sociodemográficos e epidemiológicos do paciente, diagnóstico, gravidade dos DHH, classificação dos DHH, testes laboratoriais, complicações clínicas, sorologia, imunização, tratamento e registros da quantidade e do tipo de anticoagulante utilizado pelo paciente. (MANUAL DE OPERAÇÃO - MS, 2009).

Acerca do processamento dos dados do sistema HWC, o mesmo foi desenvolvido em linguagem PHP 5.0 e disponibilizado via internet através do endereço <http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br>, de modo que o acesso pode ser obtido utilizando os programas Internet Explorer 7, Mozilla Firefox ou Google Chrome. (REZENDE, 2017).

Sobre os perfis de acesso do sistema, os mesmos compreendem cinco perfis de acesso, são eles: (i) gestor federal, (ii) gestor estadual, (iii) prestador de assistência estadual 1, através da solicitação, atualização cadastral e infusão de FC, (iv) prestador de assistência estadual 2, onde sua principal atribuição é a inclusão de dados referentes à infusão, e (v) controlador Boname, este é responsável pela prestação de contas mensais dos produtos recebidos pelo estado e seu respectivo consumo mensal. (BARCA, 2010).

Sendo assim, o paciente ao ser cadastrado no sistema HWC emite-se um código no qual o mesmo pode ser identificado na base de dados e atendido em qualquer instituição de tratamento no Brasil. Além disso, ao cadastrar os pacientes torna-se possível a comparação entre os dados nacionais e mundiais que elegem o enfrentamento dessas enfermidades como questão de saúde pública. (MANUAL DE OPERAÇÃO - MS, 2009).

Os relatórios disponíveis auxiliam na disponibilização de dados, informações e indicadores que são pontos fundamentais para a tomada de decisão dos gestores do SUS. Portanto, o registro de pacientes é uma ferramenta poderosa no que corresponde ao planejamento e gerenciamento dos cuidados em saúde, assim como no estabelecimento de bases para a pesquisa. (BARCA, 2010).

Mediante o exposto, faz-se necessário a construção de um contexto científico atualizado sobre as DHHs, incluindo discussões de dados mundiais, nacionais e regionais. Bem como, no âmbito nacional, discorrer sobre considerações pertinentes à contribuição do sistema Hemovida Web Coagulopatias para o aperfeiçoamento e qualificação da atenção aos portadores destas enfermidades. Por fim, promovendo atualizações científicas relevantes para os profissionais da saúde diretamente envolvidos neste contexto, bem como para os portadores destas patologias.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 Objetivo Geral

Realizar uma prospecção atualizada da informação literária, compilando os principais dados científicos: mundiais, nacionais e regionais, incluindo dados da Paraíba, a despeito das Coagulopatias Hereditárias mais prevalentes, com ênfase na abordagem teórica essencial para o manejo adequado da prática clínica.

### 3.2 Objetivos Específicos

- Compreender o mecanismo hemostático, confrontando a importância do sistema clássico da coagulação com o novo modelo de cascata da coagulação baseado nas superfícies celulares para auxiliar na clínica e terapêutica adequada do paciente;
- Relatar os aspectos fisiopatológicos das DHHs mais prevalentes no Brasil, bem como sua classificação, diagnóstico e tratamento;
- Abordar os principais aspectos dos testes laboratoriais necessários para o diagnóstico das coagulopatias e plaquetopatias;
- Descrever o impacto do sistema HWC no registro, diagnóstico e gerenciamento dos DHH no Brasil;
- Conscientizar os profissionais de saúde para a importância do tratamento correto das coagulopatias e plaquetopenias;
- Demonstrar os fatores envolvidos no consumo e na demanda por assistência à saúde, a fim de que seja estabelecida a melhor combinação de formas gerenciais para a redução dos custos com as desordens hematológicas no território brasileiro;
- Levantar possíveis estratégias de gestão das políticas públicas que promovam a translação do conhecimento para a prática clínica.

## 4 METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos propostos no presente trabalho, foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e exploratório, através do método de Revisão Integrativa (RI). Tendo sido desenvolvido mediante análise de documentos de acesso público, tais como: artigos científicos originais, artigos de revisão, dissertações e teses, publicações de órgãos governamentais e não-governamentais nacionais e internacionais, dentre outras fontes literárias. Uma vez que, os mesmos são ferramentas investigativas de largo espectro científico, auxiliando na prática clínica diária, particularmente no diagnóstico e manejo das coagulopatias hereditárias.

É importante mencionar que a RI é um método que aborda o conhecimento voltado para o cuidado clínico. Uma vez que, engloba a identificação, análise e síntese de estudos independentes sobre a mesma temática, proporcionando um pensamento crítico, melhorias na qualidade do planejamento e gerenciamento dos cuidados em saúde. (RUCKERT; CUNHA; MODENA, 2018).

Com o intuito de garantir a precisão metodológica do estudo, trilhou-se um percurso didático estruturado em seis etapas: 1ª) Identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2ª) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão do estudo; 3ª) Identificação dos artigos selecionados, especificando as informações que serão retiradas; 4ª) Categorização dos artigos; 5ª) Construção da análise dos resultados; e por fim 6ª) Apresentação da síntese do conhecimento. (SOUZA, 2010).

O levantamento do material bibliográfico foi extraído do PubMed (MEDLINE), LILACS, SCIELO, Google Acadêmico, Annual Global Survey, Manuais de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde do Brasil, revistas e jornais científicos, dentre outras fontes de busca. Durante a busca foram utilizadas palavras-chave na forma integrada, tais como: “distúrbios hemorrágicos hereditários”, “cascata da coagulação”, “coagulopatias hereditárias raras” e “Sistema Hemovida Web Coagulopatias”, e na forma individual contemplando-se os termos: hemostasia, coagulação, fibrinólise, hemofilias e doença de Von Willebrand, dentre outros.

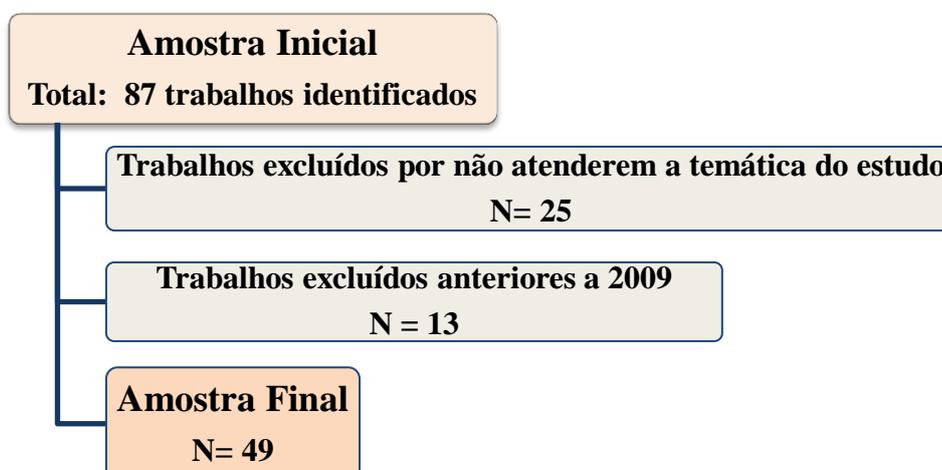
No presente estudo, os limites considerados foram idioma da publicação, exclusivamente inglês, português e espanhol, bem como restrição na data da publicação, contemplando o interstício de 2009 a 2019.

Na seleção dos artigos, foram inicialmente analisados o título e o resumo. Dessa maneira, artigos considerados fora do eixo temático abordado foram excluídos,

sequencialmente, foram lidos os textos completos dos artigos previamente selecionados para a devida construção dessa revisão. Em adição, ao longo do estudo, outros artigos foram posteriormente inseridos no escopo do trabalho, afim de promover melhorias no contexto científico desta revisão.

No que diz respeito à categorização dos artigos, a mesma foi realizada de forma seletiva, analítica e interpretativa. A leitura seletiva buscou analisar criticamente os pontos importantes para o estudo. A leitura analítica objetivou-se dispor as informações contidas nas fontes de modo que o leitor entendesse sem interrupções o assunto e por fim, a leitura interpretativa que compilou os dados encontrados na literatura e os associou com conhecimentos teóricos previamente obtidos. Em síntese, foi demonstrado de forma esquematizada as etapas de seleções das publicações (Figura 20).

**Figura 20- Fluxograma representativo do processo de seleção das publicações**



**Fonte: Adaptado de Sousa, 2010**

De modo complementar, para finalizar as etapas percorridas no processo metodológico, foram discutidos dados representativos contribuintes no processo de atenção à saúde dos portadores de DHH e seu impacto financeiro na gestão das políticas públicas de saúde, particularmente no território brasileiro.

Por fim, neste trabalho científico, é importante destacar a ausência total do envolvimento direto ou indireto com seres humanos. Uma vez que, o mesmo foi desenvolvido exclusivamente por levantamento bibliográfico, não necessitando solicitar aprovação do CEP-UEPB para o cumprimento das normas institucionais. Dessa forma, os aspectos éticos foram respeitados através das citações científicas referenciadas no corpo do trabalho. Além disso, é necessário mencionar a ausência de conflito de interesse dos pesquisadores envolvidos na condução desta Revisão Integrativa.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi publicada em 2018, a edição mais recente do *Hemophilia's Annual Global Survey*, com os dados mundiais referentes aos DHHs, incluindo notificações de portadores de doença de Von Willebrand, hemofilias A e B, além de outras doenças hemorrágicas raras. Este levantamento mundial em forma de relatório foi realizado com 116 países, contemplando os dados referentes ao ano de 2017, sob a coordenação da *World Federation of Hemophilia* (WFH). (WFH, 2018).

Atualmente, de acordo com os registros apresentados no *Hemophilia's Annual Global Survey*, há 315.423 portadores de DHHs distribuídos ao redor do mundo. Dos quais 196.706 são hemofílicos, 76.144 são portadores de DvW e 42.573 portadores de outros distúrbios hemorrágicos. Sendo importante mencionar um aumento de 19.607 (6,21%) novos casos notificados, em comparação com os dados referentes ao ano de 2016, conforme publicação prévia desta mesma instituição.

Desta forma, por meio deste compêndio é possível extrair informações relevantes sobre o nosso país no contexto mundial dos transtornos da coagulação. Uma vez que, o Brasil possui cerca de 12.432 portadores de hemofilias, ficando atrás apenas da China (14.390), Estados Unidos da América (EUA) (17.750) e Índia (18.966). Consequentemente, ocupando a 4ª posição no ranking mundial das deficiências dos fatores VIII e IX. Em adição, o Brasil possui em números absolutos a 3ª e a 4ª maior população de portadores de DvW e outros distúrbios hemorrágicos (DH), respectivamente. (WFH, 2018).

Neste contexto, a Tabela 6, sumariamente apresenta a prevalência mundial dos distúrbios hemorrágicos. Desta forma, contemplando informações relevantes sobre diversos países, incluindo notificações relacionadas ao Brasil. (WFH, 2018).

**Tabela 6 - Prevalência dos distúrbios hemorrágicos nos países com maiores índices de ocorrências**

Países	População	Portadores HA e HB	Portadores da DvW	Portadores de outros DH	Nº Total de DHH
EUA	325.719.178	17.750	11.336	4.324	33.410
Reino Unido	66.022.273	8.205	10.842	8.776	27.823
Brasil	209.288.278	12.432	8.531	3.243	24.206
Índia	1.339.180.127	18.966	563	428	19.957
China	1.378.665.000	14.390	72	90	14.552
Irã	81.162.788	6.217	1.585	3.269	11.071

Fonte: Adaptado de WFH (2018)

Segundo Fernández (2012), as hemofilias e a DvW encontram-se entre os casos mais proeminentes dentre os distúrbios da coagulação. Logo, ao evidenciar dados estatísticos

acerca dos distúrbios hemorrágicos ao redor do mundo, foram destacadas as informações concernentes ao Brasil, em razão de sua apresentação em números absolutos como a terceira e quarta maior população de pacientes acometidos com a Doença de Von Willebrand e Hemofilias, respectivamente.

Diante deste destaque mundial, o governo brasileiro através do Ministério da Saúde implantou o Sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC). Afim de obter registros atualizados, avaliar a evolução dessas enfermidades e a terapêutica, através de um banco de dados nacional denominado Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, contemplando o quantitativo dos portadores destes DHHs no país. (BRASIL, 2018).

O sistema HWC é atualizado e mantido pelos Centros Tratadores de Hemofilia (CTHs), órgão este responsável pelo cadastro dos pacientes, bem como a realização da manutenção atualizada dos dados no que concerne à utilização de concentrados de fatores da coagulação, desenvolvimento de inibidores, resultados de exames sorológicos e as complicações clínicas, avaliando assim o perfil individualizado do paciente. (BARCA *et al*, 2010).

No contexto nacional, o último editorial publicado sobre o Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil é datado do ano 2018, no qual foi descrito informações estatísticas coletadas em 2016 pelo Ministério da Saúde, tendo como fonte de informação o Sistema HWC.

Neste levantamento estatístico foi constatado que em um total de 24.228 pacientes com coagulopatias hereditárias, 10.123 (41,78%) corresponderam a hemofilia A; 1.996 (8,24%) a hemofilia B; 7.828 (32,24%) a DvW; 1.828 (7,54%) a coagulopatias raras; e 2.470 (10,19%) a outras coagulopatias e demais transtornos hereditários, conforme descrito na Tabela 7.

**Tabela 7 - Prevalência das coagulopatias hereditárias e demais transtornos**

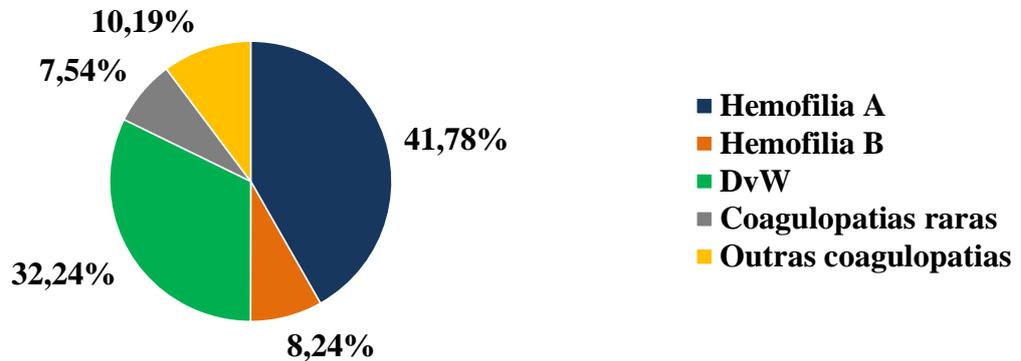
Dados	Nº de casos registrados	Hemofilia A	Hemofilia B	DvW	Outros Transtornos
Mundial	315.423	158.225	31.247	76.144	49.807
Brasil	24.228	10.123	1.996	7.811	4.298
R. Nordeste	5.396	2.711	420	1.223	1.042
Paraíba	448	228	30	115	75
% Região Nordeste	22,27	26,78	21,04	15,66	24,24
% Paraíba	1,85	2,25	1,50	1,47	3,31

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde(2018)

Estas informações reafirmam a ideia defendida por Fernández (2012) onde os DHHs de maior prevalência corresponderam às hemofilias e a DvW. Para facilitar este entendimento, foi

demonstrado no Gráfico 1 a prevalência em percentual ocupada por cada patologia acima citada.

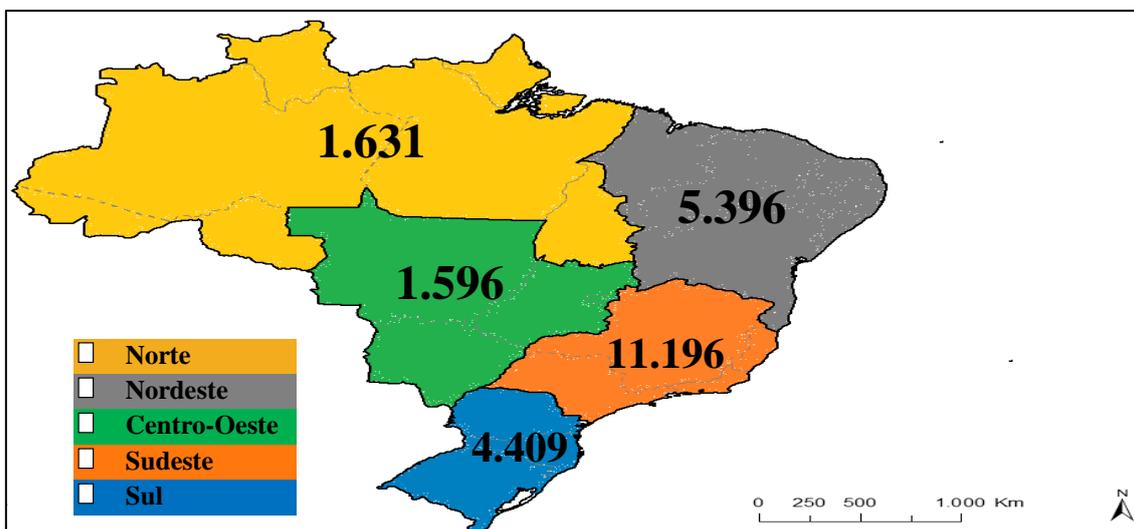
**Gráfico 1 - Prevalência em percentual das coagulopatias hereditárias por diagnóstico no Brasil**



Fonte: Ministério da saúde(2018)

Assim, é notória a necessidade de registros numéricos atualizados desses pacientes. Especialmente, no que se refere aos transtornos hemorrágicos mais frequentes, contemplando as prevalências, evoluções clínicas e tratamentos realizados dentre outros parâmetros relevantes associados aos distúrbios hemostáticos. Neste sentido, a Figura 20, mostra a distribuição percentual das coagulopatias hereditárias por regiões geográficas e unidades federativas (UFs) brasileiras. A região Sudeste concentrou o maior percentual de portadores (46,21%), representando 11.196 casos de coagulopatias. Acompanhada pela Região Nordeste 5.396 (22,27%), Sul 4.409 (18,20%), Centro-Oeste 1.596 (6,59%) e Norte 1.631 (6,73%). (BRASIL, 2018).

**Figura 21- Prevalência das Coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por regiões geográficas**



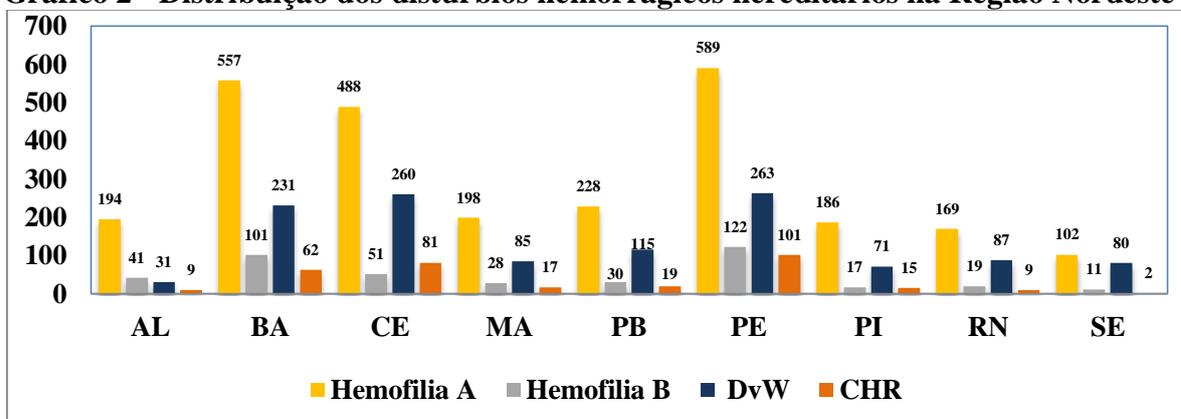
Fonte: Adaptado de Brasil (2018)

Vale salientar que a região sudeste abriga as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro que são pioneiras na fundação de hemocentros e CTHs, o que os leva a apresentar um percentual maior de registros. Em segunda posição tem-se a região nordeste centralizando o atendimento dos pacientes em estados como Pernambuco, Bahia e Ceará que são estados de atenção quando o assunto é hemofilia. (FERREIRA, 2014).

Esta temática vem sendo cada vez mais difundida, no entanto, para conhecer o perfil dos pacientes e prestar uma assistência de qualidade, faz-se necessário discutir e melhorar o entendimento no que diz respeito às coagulopatias nos contextos nacionais, regionais e, sobretudo no estado da Paraíba, afinal, há necessidade imperiosa do envolvimento dos órgãos governamentais acreditados, dos núcleos de atendimentos dos portadores destas coagulopatias, bem como, o envolvimento dos profissionais de saúde ofertando orientações adequadas e fidedignas na promoção da saúde e bem-estar destes pacientes.

Por conseguinte, ao descrever e confrontar os dados científicos nas diversas esferas (mundial, nacional e regional) torna-se evidente a necessidade de estudos/levantamentos atualizados que abordem de forma analítica e reflexiva estas desordens. Diante deste panorama e de conformidade com os dados do Ministério da Saúde, no Gráfico 2, contempla-se a distribuição das principais coagulopatias na região nordeste. (BRASIL, 2018). Assim, quanto à estatística nacional referente à região Nordeste, os maiores registros de casos de DHHs foram notificados em Pernambuco 1.437(5,93%). Além dos 987 casos registrados na Bahia (4,07%), 980 casos no Ceará (4,04%) e 448 casos na Paraíba (1,85%), dentre outros estados nordestinos.

**Gráfico 2 - Distribuição dos distúrbios hemorrágicos hereditários na Região Nordeste**



Fonte: Ministério da saúde (2018)

Em adição, os registros no estado da Paraíba mostraram aproximadamente 448 casos (1,85%) da estatística nacional. Dos quais foram 228 hemofílicos A, 30 hemofílicos B, 115

portadores de Doença de Von Willebrand e 19 indivíduos com as chamadas Coagulopatias Raras. Além disso, os demais 56 casos correspondem a outros distúrbios hemorrágicos. Quando comparada a estatística do ano de 2016, o número de registro de portadores de DHHs teve um acréscimo de 63 pacientes (0.17%) demonstrando a ascensão e a efetividade nos registros destes pacientes. (BRASIL, 2018).

Mediante o exposto, observa-se que a Doença de Von Willebrand e as hemofilias são reconhecidas como as coagulopatias hereditárias mais prevalentes no mundo, no Brasil, bem como também no estado da Paraíba. Majoritariamente, estas patologias representam os quadros com maiores discrasias hemorrágicas, visto que podem ser causadas tanto por alterações vasculares ou plaquetárias, a exemplo da DvW, como por modificações no processo de coagulação associado à deficiência do seu fator correspondente, que é o caso das hemofilias. (COSTA, 2015).

No que diz respeito à DvW, esta coagulopatia possui grande incidência populacional e apresenta grandes desafios para a adequada efetuação diagnóstica. Uma vez que, está relacionada com deficiências na função, estrutura ou concentração do fator de Von Willebrand. Dessa maneira, representando uma desordem hematológica heterogênea, com alta complexidade, grande variabilidade clínica e elevado custo financeiro. (PINHEIRO, 2017).

Segundo o banco de dados do *World Federation of Hemophilia* (WFH) em 2018, constatou-se que mundialmente existem 76.114 pacientes diagnosticados com esta patologia. As suas maiores representações são encontradas nos EUA com 11.336 casos (14,89%), Reino Unido com 10.842 casos (14,24%) e na sequência o Brasil com 8.531 casos (11,21%). Assim, tomando como base estes dados supracitados, o nosso país possui a terceira maior população de portadores da DvW, conforme demonstrado na Tabela 8.

**Tabela 8 - Prevalência mundial da DvW.**

País	População	Número de casos
Estados Unidos	325.719.178	11.336
Reino Unido	66.022.273	10.842
Brasil	209.288.278	8.531

Fonte: Adaptado de WFH (2018)

Mediante esta exposição estatística, torna-se oportuno destacar a situação do Brasil, uma vez que o mesmo ocupa o terceiro maior número de registro mundial de DvW e o segundo distúrbio hemorrágico hereditário mais prevalente entre estas desordens. Como se sabe, esta enfermidade é causada por uma disfunção quali/quantitativa do FvW e afeta cerca

de até 3% da população, deste percentual apenas 10% dos indivíduos apresentam manifestações clínicas. (REZENDE, 2010).

A baixa exatidão na estimativa da prevalência deve-se em parte a dificuldade e precisão no diagnóstico. Visto que, a DvW apresenta-se clinicamente com variações e limitações de alguns testes laboratoriais, além da variação fenotípica dos pacientes ao longo do tempo. Ainda assim, este distúrbio hemorrágico é considerado o mais comum entre estas desordens. (SANTOS, 2017).

Segundo dados do sistema HWC, o Brasil em 2016, apresentou 7.811 pacientes diagnosticados com a Doença de Von Willebrand. Destes, apenas 1.703 (21,80%) foram classificados de acordo com o tipo ou subtipo da DvW, demonstrando a necessidade da realização diagnóstica diferencial para que haja um manejo terapêutico adequado e otimizado. (BRASIL, 2018).

Isto posto, em virtude da grande capacidade de mutação no gene que codifica o FvW e para fins de obtenção de uma classificação correta e organizada, a DvW foi subdividida em três categorias (Tipo 1, 2 e 3), estas com grande importância clínica. O tipo 1 caracteriza-se por uma redução de grau leve a moderado do FvW, caso esta redução seja qualitativa, é designada tipo 2, este tipo ainda subdividi-se em (2A, 2B, 2M e 2N), já a deficiência quantitativa total do fator de Von Willebrand é classificada como tipo 3. (RODRIGUES, 2013).

De acordo com a Tabela 9, em relação à prevalência dos tipos e subtipos da DvW no Brasil, dos 1.703 pacientes diagnosticados, 1.221 (71,70%) são portadores de DvW tipo 1, 159 (9,34%) são referentes ao subtipo 2A, 71 (4,17%) ao subtipo 2B, 38 (2,23%) referem-se ao subtipo 2N, 12 (0,70%) são do subtipo 2M e 197 (11,57%) são do tipo 3. (BRASIL, 2018).

Particularmente, a região Nordeste teve maior representatividade na DvW com os subtipos 2A e 2B, apresentando 7,55% e 8,45% respectivamente. Somente o estado da Paraíba representou 8 (66,67%) dos casos DvW subtipo 2A. (BRASIL, 2018).

**Tabela 9- Prevalência da Doença de Von Willebrand por tipo e subtipo.**

Dados	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 2N	Tipo 2M	Tipo 3
<b>Brasil</b>	1.221	159	71	38	12	197
<b>Nordeste</b>	49	12	6	2	0	6
<b>Paraíba</b>	20	8	1	0	0	1
<b>% Região Nordeste</b>	4,01	7,55	8,45	5,26	0	3,04
<b>% Paraíba</b>	40,82	66,67	16,67	0	0	16,67

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2018)

Segundo Matos (2011, p. 2), o tipo 1 acomete cerca de 70 a 80% dos pacientes, prevalecendo o caráter autossômico dominante. O tipo 2, por sua vez, ocorre em 20% dos casos, possuindo também o caráter autossômico dominante assim como o tipo 1. E por fim, o tipo 3, contemplando cerca de 1 a 5% dos pacientes, com caráter autossômico recessivo.

Esta conjuntura é ratificada com os dados da tabela 9, onde a DvW tipo 1 foi a mais prevalente nos âmbitos nacionais e regionais. Sendo importante destacar que apesar do grande número de casos registrados, pacientes com esta enfermidade exibem manifestações clínicas discretas, podendo apresentar-se tanto com exames laboratoriais normais como levemente alterados. (BRASIL, 2018).

Diante do exposto, o diagnóstico da DvW tipo 1, pode ser dificultado devido á heterogeneidade clínica da doença, necessitando de um diagnóstico minucioso e preciso, somente assim, os portadores desta patologia poderão receber um tratamento adequado. (CASTAMAN, 2017).

Em contrapartida, o perfil apresentado pelo estado da Paraíba demonstrou em números absolutos a maior prevalência da DvW tipo 1, todavia, quando se observa os valores percentuais, destaca-se o subtipo 2A da doença, uma vez que a interação do FvW com as plaquetas estão prejudicadas, a terapêutica adequada para estes pacientes é a administração direta dos concentrados de FVIII/FvW. (BRASIL, 2018).

Ainda assim, dos pacientes registrados com esta patologia, aproximadamente 6. 108 (78,20%) portadores não eram diagnosticados de acordo com o tipo ou subtipo da DvW, portanto, não apresentou melhora significativa nos percentuais avaliados em 2016. Contudo, a classificação correta da doença de Von Willebrand é fundamental para o diagnóstico e o tratamento adequado da doença, que possui diferentes abordagens terapêuticas de acordo com tipo e subtipo. Sendo assim, os hemonúcleos necessitam empenhar-se com maior profundidade para registrar dados no sistema que permitam classificar adequadamente cada tipo ou subtipo da doença. (BRASIL, 2018).

Para esta problemática sugere-se o levantamento de dados científicos como estudos de prevalência e incidência, promoção de palestras e orientações aos profissionais dos centros de tratamento, a fim de sanar os fatores como desconhecimento a respeito da doença e suas apresentações clínicas, indisponibilidade de testes laboratoriais para diagnósticos e dificuldades técnicas para a realização destes testes. (BRASIL, 2012).

Minimamente, os hemonúcleos deveriam disponibilizar os testes confirmatórios para a determinação plasmática do FvW antígeno (FvW: Ag) e a determinação da atividade do FvW frente à ristocetina (FvW: RCo), pois, com o cálculo da relação entre FvW: RCo/ FvW: Ag é permitido classificar a doença quanto aos tipos 1, 2 e 3 além de otimizar a avaliação clínico-laboratorial dos pacientes. (FERREIRA, 2012).

Sabendo que a Paraíba possui um Hemocentro de referência no nordeste para diagnosticar a DvW, o Hemocentro da Paraíba (Hemoiba), vem ganhando espaço por oferecer um serviço de excelência no diagnóstico de coagulopatias, assim, receberá ainda neste ano, amostras encaminhadas pelos hemocentros de Fortaleza (CE), São Luiz (MA), Recife (PE), Teresina (PI), Natal (RN), Aracaju (SE) e Maceió (AL), onde estes resultados serão computados e registrados no Sistema HWC, para a construção da publicação do Perfil de Coagulopatias Hereditárias 2019. (GOVERNO DO ESTADO DA PARAÍBA, 2019).

Dessa forma, sugere-se ainda que os CTHs busquem por alternativas que promovam o trabalho contínuo de qualificação da informação, de forma que preencha as lacunas existentes quanto à incompletude dos dados do sistema HWC, visto que, a busca por melhorias e maiores adequações dos sistemas informacionais estão cada vez mais constantes. Desta maneira, os portadores da DvW poderão receber um aconselhamento adequado além de manter maior qualidade de vida proporcionada pelo controle eficaz das manifestações hemorrágicas. (BRASIL, 2018)

Dado o exposto, mesmo com todas as dificuldades para efetuação diagnóstica da DvW, limitações devido ao custo, complexidade dos testes e variabilidade clínica na apresentação da doença, nota-se que após a implementação do sistema Hemovida Web Coagulopatias tornou-se possível um maior entendimento da representatividade e do perfil epidemiológico desta patologia em nosso país. (PINHEIRO, 2017).

Outra variante destacada referente à distribuição da DvW é a sua prevalência quanto ao gênero, pois, mesmo acometendo ambos os sexos, sua representatividade é predominante no sexo feminino, ocupando na população mundial 41.1026 (57%) e cerca de 5.176 (66,27%) dos registros nacionais. Segundo Freitas (2017, p 24) este percentual mais elevado em mulheres, explica-se pela presença de sangramentos graves após ciclos menstruais, pós-parto.

Quando analisada a faixa etária dos pacientes com doença de Von Willebrand a maior concentração se deu em torno de 20-29 anos, correspondendo a 7.811 (22,48%) dos registros, seguido de 30-39 anos (19,66%) e 40-49 anos (13,25%). (BRASIL, 2018).

Estes dados convergiram com os publicados pela WFH, 2018 onde dos 19-44 anos representa 52% dos casos reportados em 74 países. Corroborando ainda, com a ideia defendida por Paro (2012), pois, na fase adulta há os maiores índices de confirmação diagnóstica, devido às variações da concentração plasmática do FvW de acordo com a idade, sendo assim, recém nascidos apresentam níveis elevados deste fator plasmático, tornando mais difícil o diagnóstico nas idades iniciais.

Assim como a doença de Von Willebrand, as hemofilias são encontradas entre as primeiras posições dentre as coagulopatias hereditárias e também requerem a atenção quanto à avaliação e monitoramento dos pacientes que apresentam estes distúrbios da coagulação. (BRASIL, 2016).

Etiologicamente, as hemofilias são enfermidades resultantes das deficiências quantitativas ou qualitativas dos fatores da coagulação e podem ocorrer nas formas hereditárias ou adquiridas. Quando sucedem na forma hereditária, as alterações genéticas ocorrem nos genes que codificam o FVIII (Hemofilia A) ou no FIX (Hemofilia B). Diferentemente das formas adquiridas, uma vez que estas são acometidas eventualmente através do desenvolvimento de autoanticorpos após o surgimento de doenças autoimunes, câncer ou enfermidades de origem idiopática. (COSTA, 2015).

Em termos gerais, as hemofilias caracterizam-se como distúrbios hereditários de caráter recessivo ligado ao cromossomo X, afetando principalmente os indivíduos do sexo masculino por apresentar apenas um cromossomo X, caso ocorra alguma alteração neste alelo ele será considerado hemofílico. No caso das mulheres por possuírem dois cromossomos X, se apenas um cromossomo for alterado ela será considerada portadora, porém se o defeito ocorrer nos dois cromossomos ela será considerada hemofílica, embora essa probabilidade seja bem pequena, conforme demonstrado na Tabela 10. (MANUAL DE HEMOFILIA, 2015).

**Tabela 10- Distribuição mundial de pacientes hemofílicos por gênero**

DHH	Países	Nº Total de indivíduos diagnosticados	Sexo		%	Sexo	
			Masculino			Feminino	
HÁ	116	158.225	142.702	90	4.874	3	
HB	116	31.247	27.427	88	1.584	5	
<b>Total</b>	116	189.472	170.129	89,7	6.458	3,4	

Fonte: WFH (2018)

Segundo relatório anual da WHF (2018), estima-se uma frequência de aproximadamente 1/10.000 homens hemofílicos A e 1/35.000 homens hemofílicos tipo B em cerca de 400.000 portadores de hemofilia no mundo, demonstrando que a hemofilia A hereditária afeta quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino.

Segundo Lima (2013), esta predominância de acometimento em pacientes do sexo masculino deve-se a apresentação de apenas um cromossomo X nos homens, enquanto que as mulheres possuem dois cromossomos X. Corroborando com esta ideia, Pio (2010), afirma que por se tratar de uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, é sabido que nos homens quando um único alelo é mutado ( $X^HY$ , hemizigose) estes indivíduos terão a doença.

Enquanto que, as mulheres com um único alelo defectivo ( $X^HX$ , heterozigose) serão portadoras. Sendo estas mulheres, geralmente assintomáticas, pois, o alelo normal na grande maioria dos casos é suficiente para manter o equilíbrio hemostático. Contudo, um alelo quando deficiente possui a probabilidade de 50% de transmissão para seus descendentes. Em adição, existe ainda uma condição que embora rara possa vir a acometer o gênero feminino, que é a mutação em ( $X^HX^H$ , homozigose), neste caso as mulheres que possuem esta alteração manifestará a doença. (PIO, 2010).

Assim, tendo como pressuposição as prevalências mundiais e nacionais, importância clínica e a diversidade de manifestações das hemofilias, estas variáveis ganham especial relevo, visto que na população mundial 158.225 (50,16%) são hemofílicos A e 31.247 (9,91%) hemofílicos B, e no Brasil, os percentuais foram de 10.123 (41, 78%) e 1.996 (8,24%) para as hemofilias A e B, respectivamente. (BRASIL, 2018).

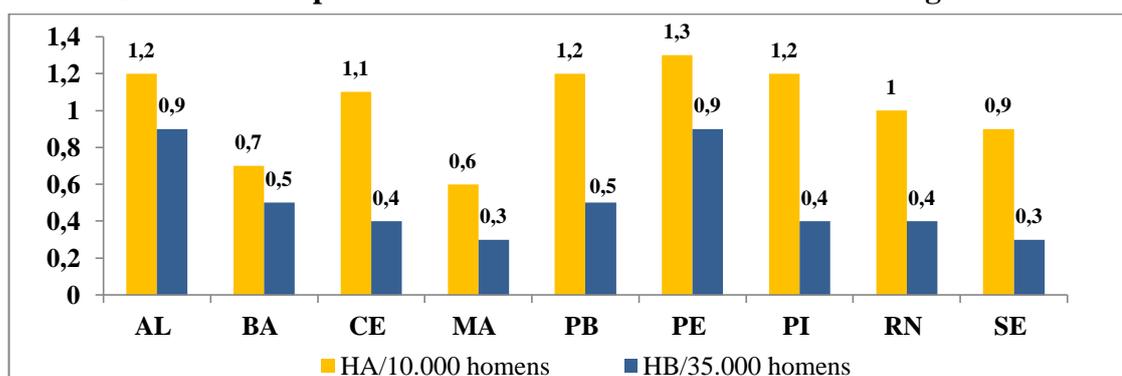
Em síntese, quando comparado com os dados nacionais disponibilizados as informações foram sincrônicas. Uma vez que, no Brasil há cerca de 101.726.102 indivíduos hemofílicos do sexo masculino, destes 10.123 são hemofílicos A e 1.996 são hemofílicos B. Assim, as prevalências foram de 1/10.000 e 0,7/35.000 hemofílicos tipo A e B, respectivamente. (BRASIL, 2018).

Com base na população nacional de hemofílicos e suas respectivas prevalências foram calculados os coeficientes de prevalência das mesmas. O maior destaque regional ocorreu na região Centro-Oeste especificamente no Distrito Federal onde foi apresentado o maior coeficiente de prevalência de hemofilia A correspondendo a 1,9. Na região nordeste, destaca-se o estado do Pernambuco (1,3) seguido dos estados de Alagoas, Paraíba e Piauí ambos com 1,2 de coeficiente. A Paraíba aumentou seu coeficiente de prevalência em 0,1 de 2015 para

2016, encontrando-se atualmente com o segundo maior coeficiente da região. (BRASIL, 2018).

No que se refere à prevalência da hemofilia B, o maior acometimento também foi no Distrito Federal com 1,5 de coeficiente. Na região nordeste, os estados de Alagoas e Pernambuco apresentaram os maiores coeficientes ambos com 0,9; a Paraíba juntamente com o estado da Bahia ocupa a segunda posição com 0,5 de coeficiente, estes dados podem ser evidenciados de acordo com o Gráfico 3. (BRASIL, 2018).

**Gráfico 3 - Coeficiente de prevalência das hemofilias em homens da Região Nordeste**



Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2018)

Considerando os coeficientes de prevalência na região nordeste, é possível inferir de acordo com o Gráfico 3 que as unidades federativas apresentam coeficientes distintos dentro da região nordeste, dessa forma, com a obtenção desses dados torna-se possível acompanhar o número de casos de hemofilia no gênero mais vulnerável, identificar subdiagnóstico e subregistro de hemofilia na população masculina, subsidiar avaliações das políticas de saúde direcionadas para atenção à saúde dos pacientes deste grupo, assim como, contribuir na avaliação dos níveis de saúde da população, prestando-se comparações com os dados nacionais e internacionais. (BRASIL, 2010).

A variável gênero além de ser analisada isoladamente pode ser correlacionada com a idade dos pacientes. Deste modo, ao verificar a existência da relação gênero-idade entre as coagulopatias hereditárias, observa-se que a prevalência quanto à idade (20-29 anos) foram semelhantes com percentuais aproximados entre eles. Porém, em relação ao sexo, nas hemofilias predominam o gênero masculino com os percentuais de 98,39% hemofílicos tipo A e 97% nos pacientes com hemofilia B, nos demais transtornos hemorrágicos hereditários prepondera o sexo feminino (Tabela 11, p. 69).

**Tabela 11- Prevalência das coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por sexo e faixa etária**

DHH	Masculino		Feminino		Faixa etária de maior prevalência e sua %	Nº Total
	Nº	%	Nº	%		
<b>HÁ</b>	9.960	98,3	163	1,61	20 a 29 anos	22,20%
<b>HB</b>	1.943	97,34	53	2,66	20 a 29 anos	22,19%
<b>DvW</b>	2.635	33,73	5.176	66,27	20 a 29 anos	22,48%
<b>CHR</b>	902	49,34	926	50,66	20 a 29 anos	18,93%
<b>Outros</b>	893	36,15	1.577	63,85	20 a 29 anos	22,27%

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2018)

Com estes dados enxerga-se claramente que as hemofilias seguem um padrão de prevalência voltado para indivíduos adultos e do sexo masculino, acordando com a literatura no que se refere ao caráter hereditário da doença. (SOUSA, 2013). As demais coagulopatias são transmitidas por herança autossômica e acomete em maiores proporções pacientes do sexo feminino, o mesmo perfil delineado nesta tabela é apresentado pela Federação Mundial de Hemofilia no levantamento realizado em 2018.

Outro aspecto importante que auxilia na avaliação diagnóstica são as manifestações clínicas exibidas por esta patologia, logo, o achado clínico mais presente nas hemofilias são os sangramentos espontâneos ou oriundos de traumas. Estes variam de padrão de gravidade e apresentam-se diretamente proporcionais ao grau de deficiência dos fatores da coagulação FVIII e FIX. (PINHEIRO, 2017).

No tocante à classificação da hemofilia por gravidade, sabe-se que ambos os tipos são classificados em grau leve, moderado e grave. No Brasil, foi observado para hemofilia A que 39,54% dos indivíduos referem-se à forma grave, seguida de 24,58% relativos à forma leve e 22,65% relacionados à forma moderada. Contemplando ainda os dados para hemofilia B, houve a representação de 32,26% dos diagnósticos na forma grave, seguida de 32,11% relativos à forma moderada e 21,97% relacionados à forma leve 21,74%. (BRASIL, 2018).

No Nordeste há 2.711 casos de hemofilia A e 420 hemofílicos B diagnosticados por gravidade, em ambos os tipos de hemofilia o maior número de acometimento foi no Pernambuco, seguidos da Bahia e do Ceará. O estado da Paraíba ocupou a quarta colocação com 228 (8,41%) dos casos confirmados de hemofilia A e a quinta posição dos casos de hemofílicos B 30 (7,14%). Todavia, a Paraíba destacou-se com o maior percentual de hemofílicos A e B grave, contabilizando 109 casos (47,89%) e 12 (40,00%) respectivamente, de acordo com a Tabela 12 (p. 70). (BRASIL, 2018).

**Tabela 12- Proporção dos pacientes com hemofilias, por gravidade na Região Nordeste.**

R E G I Ã O	UF	Hemofilia A						Hemofilia B					
		LEVE		MODERADO		GRAVE		LEVE		MODERADO		GRAVE	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
N O R D E S T E	AL	66	34,02	41	21,13	77	39,69	13	31,71	16	39,02	10	24,39
	BA	86	15,44	124	22,26	175	31,42	16	15,84	20	19,80	31	30,69
	CE	128	26,23	105	21,52	169	34,63	10	19,61	12	23,53	16	31,37
	MA	39	19,70	88	44,44	45	22,73	7	25,00	13	46,43	5	17,86
	PB	67	29,39	41	17,98	109	47,81	8	26,67	8	26,67	12	40,00
	PE	132	22,41	219	37,18	192	32,60	27	22,13	58	47,54	29	23,77
	PI	84	45,16	20	10,75	60	32,26	3	17,65	4	23,53	5	29,41
	RN	43	25,44	61	36,09	39	23,08	9	47,37	6	31,58	4	21,05
	SE	2	1,96	0	0,00	3	2,94	0	0,00	1	9,09	0	0,00
	TOTAL	647	23,87	699	25,78	869	32,05	93	22,14	138	32,86	112	26,67

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2018)

Mediante o exposto da Tabela 12, entende-se que a frequência e a gravidade do quadro hematólogico é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator da coagulação correspondente, existindo também uma diferença significativa entre as Hemofilias A e B. (PIO, 2010).

Segundo Ranal (2014), os hemofílicos A cerca de 50 a 70% dos pacientes tendem a apresentar manifestações hemorrágicas graves, enquanto que 70% dos hemofílicos B apresentam os graus leves ou moderados, visto que, a severidade da patologia geralmente corresponde ao fenótipo do sangramento. Deste modo, o perfil da maioria dos estados da região nordeste inclusive a Paraíba foi respaldada pela ideia do autor.

Os pacientes com deficiências graves, habitualmente apresentam sangramentos significativos como hemorragias de repetição ou hemartroses graves, as quais, quando não tratadas adequadamente podem evoluir para artropatias crônicas e incapacitantes. Na hemofilia moderada, as hemartroses e os sangramentos excessivos surgem após pequenos traumas ou cirurgias, já as formas leves, as hemorragias somente ocorrem após traumas ou cirurgias. (PÔNCIO, 2018).

Ainda assim, sabe-se que as hemofilias A e B são indistinguíveis quanto à clínica, pois, seu fenótipo pode ser variável, inclusive entre os pacientes com a mesma gravidade. Em vista disso, esta classificação diagnóstica juntamente com a quantificação da atividade coagulante dos FVIII e FIX, influenciará diretamente nas estratégias de tratamento, sobretudo quanto à decisão de iniciar o regime profilático com concentrados de fatores da coagulação (CFC), que são as bases para o tratamento das hemofilias uma vez que são utilizados para a prevenção e controle das hemorragias. (COSTA, 2015).

Estes medicamentos são essenciais para os portadores destas desordens e sua falta pode desencadear danos irreparáveis ou até mesmo levar o paciente a óbito. Sendo assim, as hemofilias A e B são tratadas com a reposição dos FVIII e FIX, respectivamente. (BRASÍLIA, 2017).

Ainda sobre o uso de CFCs, com base em estimativas populacionais, a WFH estabeleceu como o padrão mínimo para a sobrevivência dos pacientes hemofílicos, 1 unidade internacional (UI) de CFC VIII per capita. No entanto, são necessárias quantidades maiores destes medicamentos para que as articulações dos pacientes sejam preservadas das lesões características da doença. (THOMAS, 2013).

No Brasil, os CFCs são adquiridos em sua totalidade pelo SUS e representa um investimento importante, por isso o compromisso com a alimentação do sistema HWC deve ser a mais fidedigna possível, para que as hemorredes possam realizar o controle da população com estas coagulopatias e o controle de estoque dos concentrados de fatores da coagulação. Assim, anualmente o Ministério da saúde poderá enviar os relatórios das hemorredes a Federação Mundial de Hemofilia para obter as informações epidemiológicas nacionais mais aproximadas da sua atual realidade. (THOMAS, 2013).

Uma vez obtido os concentrados de fatores, são definidos os protocolos e modalidades de tratamento através da periodicidade da reposição do CFC pelo paciente. As modalidades mais frequentes são as profilaxias primária, secundária e a imunotolerância. A profilaxia primária contempla a reposição regular e contínua com início antes de evidências de alterações osteoarticulares e iniciada antes da segunda hemartrose, o tratamento de imunotolerância (IT), consiste na infusão do fator várias vezes por semana por tempo prolongado, com a finalidade de dessensibilizar o organismo e erradicar o inibidor e por fim, a profilaxia secundária onde a reposição regular contínua com início após 2 ou mais hemartroses e antes das evidências de artropatias. (BRASÍLIA, 2017).

Por conseguinte, no Nordeste foram registrados 1.154 casos de pacientes distribuídos pelas modalidades acima descritas, com a Paraíba representando 68 (5,89%) desta população. A Tabela 13 (p. 72) demonstra ainda que dos 68 pacientes registrados 54 (79,41%) deles encontram-se utilizando o regime profilático secundário, 9 (13,23%) referem-se à profilaxia primária e 5 (7,35%) são imunotolerantes. Estes dados demonstram o grande desafio da atuação profissional perante a prevenção primária e secundária. Uma vez que, estes benefícios encontram-se diminuídos à medida que o estágio da doença encontra-se mais avançado e a

maioria dos pacientes da região já se encontravam em regime profilático secundário. (BRASIL, 2018).

**Tabela 13- Frequência de pacientes em profilaxia primária, secundária de longa duração e imunotolerância na Região Nordeste**

R E G I Ã O	UF	Pacientes em Profilaxia Primária	Pacientes em Imunotolerância	Profilaxia Secundária de longa duração
		Nº	Nº	Nº
N O R D E S T E	AL	4	0	113
	BA	10	0	2
	CE	15	20	248
	MA	1	1	120
	PB	9	5	54
	PE	33	15	340
	PI	3	1	77
	RN	4	6	71
	SE	0	0	2
	<b>TOTAL</b>	79	48	1.027

Fonte: Ministério da saúde (2018)

A profilaxia é considerada hoje como o tratamento “padrão ouro” para pacientes hemofílicos graves, sendo esta a modalidade indicada pela WFH e pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Diversos autores afirmam que a reposição profilática com concentrados de fatores da coagulação evita as complicações de curto e longo prazo nos tratamentos, promovendo a total integração do hemofílico à sociedade. (GUEDES, 2016).

Em face do exposto, Guedes (2016), reitera que a profilaxia primária vem sendo utilizada em países desenvolvidos desde a década de 60 com benefícios bem estabelecidos em estudos consistentes disponíveis na literatura. A profilaxia secundária por sua vez, vislumbra tratar e consolidar as hemorragias, por isso, a maioria dos pacientes encontram-se neste tipo de regime.

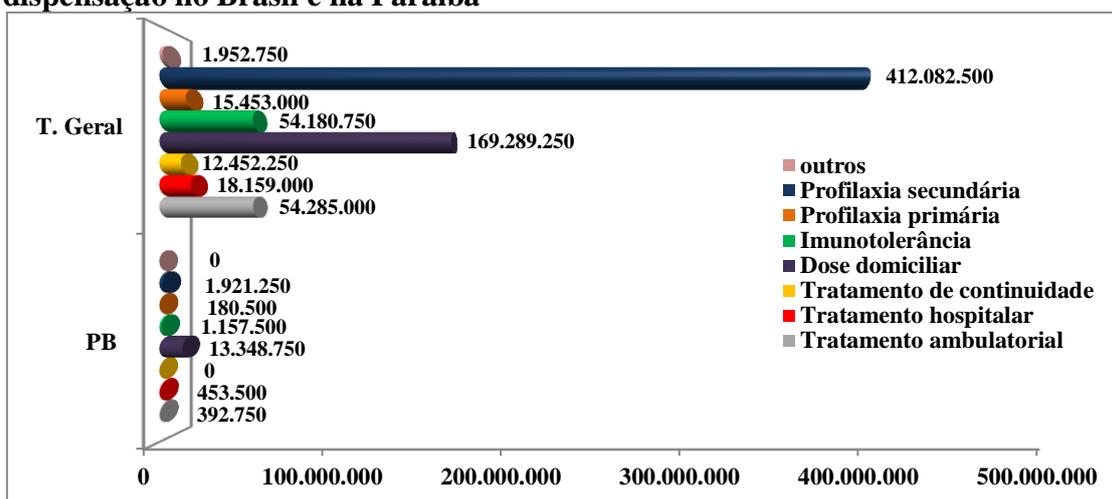
Uma das temíveis complicações em pacientes hemofílicos refere-se ao desenvolvimento de inibidores (anticorpos IgG direcionados contra os fatores infundidos). Neste caso, o controle dos episódios hemorrágicos é dificultado tendo em vista que os pacientes nessa situação passarão a não responder a infusão do fator deficiente. Esta complicação clínica está presente em cerca de 5 a 7% da população de hemofílicos e demanda um maior custo da terapêutica, além de apresentar regimes profiláticos mais complexos o que consequentemente está atrelado a uma maior morbimortalidade. (COSTA, 2015).

Dessa forma e sob tal complexidade, sabe-se que não há cura para as hemofalias, entretanto, com a profilaxia adequada voltada para o paciente, facilita-se o alcance de objetivos tais como: prevenção ao dano tecidual e do desenvolvimento de artropatias. Conseqüentemente, melhora-se a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos portadores desta desordem hematológica, uma vez que estes pacientes estarão em tratamento durante toda sua existência. Não obstante, quando existem muitas necessidades sociais e poucos recursos financeiros estes objetivos podem ficar ameaçados. (FERREIRA, 2012).

Mesmo sabendo que as entidades responsáveis pelos produtos sanguíneos têm se esforçado para aumentar a qualidade e a quantidade dos concentrados, de modo que sejam suficientes para garantir o tratamento adequado das hemofalias. Ainda há disparidades regionais quanto à estruturação e planejamento de um programa com cobertura nacional para o tratamento das mesmas. (FERREIRA, 2014)

Observa-se então, nos Gráficos 4 e 5 as frequências e os percentuais de concentrado de fator VIII e IX distribuídos nacionalmente por categoria de dispensação, respectivamente.

**Gráfico 4- Proporção de distribuição de concentrado de fator VIII por categoria de dispensação no Brasil e na Paraíba**



Fonte: Ministério da saúde (2018)

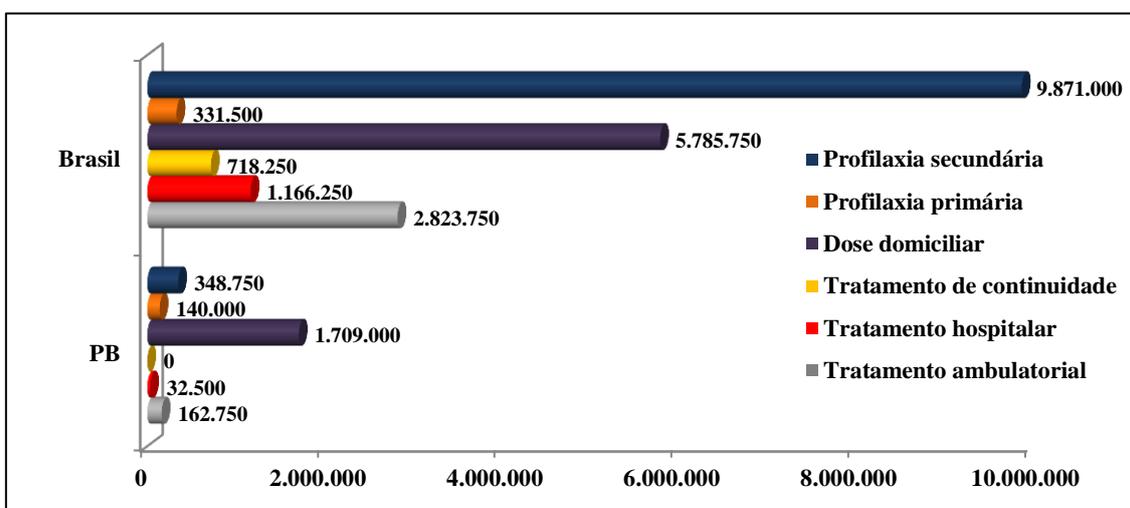
Com relação ao concentrado de fator VIII, a maior utilização ocorreu na categoria de profilaxia secundária, correspondendo a 55,85% do uso deste produto, seguido pela Dose Domiciliar com 22,94%. O Tratamento Ambulatorial ocupou a terceira posição na categoria de dispensação e correspondeu a 7,36%. (BRASIL, 2018).

O Programa de Dose Domiciliar tem como meta a descentralização do cuidado aos pacientes com DHHs, a Paraíba ganhou destaque pela maior prevalência de distribuição do

medicamento pelo sistema de Dose domiciliar superando as demais modalidades profiláticas, dado que quando comparado aos dados nacionais há preponderância da profilaxia secundária, isto demonstra que nosso estado tem avançado na busca em cumprir a meta definida pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) de descentralização do cuidado para com portadores destas desordens. (GUEDES, 2016).

Quanto ao consumo de concentrado de fator IX, os percentuais foram de 52,12%, 24,37% e 15,11% nas categorias de Profilaxia Secundária, Dose Domiciliar e Tratamento Ambulatorial, respectivamente. Assim, nota-se que houve variações entre as unidades federativas, refletindo as diferenças nas condições socioeconômicas dos pacientes, além da diferença de logística e infraestrutura das hemorredes. (BRASIL, 2018).

**Gráfico 5- Proporção de distribuição de concentrado de fator IX por categoria de dispensação nacional e no estado da Paraíba**



Fonte: Ministério da saúde (2018)

De modo similar a distribuição de concentrado de FVIII, para o FIX a nível nacional observa-se o predomínio da profilaxia secundária seguido do tratamento por dose domiciliar, esta situação é invertida no estado da Paraíba, comprovando que o percentual de distribuição do regime de DD situa-se como primeira opção de tratamento das coagulopatias nesta região.

Portanto, a representação percentual da Paraíba nos gráficos 4 e 5 por sua vez demonstrou que os maiores consumos de concentrados referem-se ao regime de dose domiciliar, atingindo os percentuais de 7,88% e 29,54% para os CFCs VIII e IX, respectivamente. Demonstrando que no estado referido a maior parte dos pacientes realiza a infusão de uma dose predeterminada do concentrado de fator em seu próprio domicílio,

garantindo assim a rapidez na infusão, seguridade no alívio da dor e redução das complicações osteomusculares. (BRASIL; PÔNCIO, 2018).

Assim como as modalidades de dispensação o consumo médio de CFCs também varia de acordo com a unidade federativa. Esta variável é obtida quando calcula-se a totalidade de UIs de concentrado de fatores VIII e IX consumidas em 2016, dividido pelo número total de pacientes com hemofilias A e B referente ao ano citado. Então, a média de consumo de concentrado de fatores VIII e IX, respectivamente, foi de 72.889 unidades internacionais (UIs) e 60.405 UIs por paciente no Brasil e 65.165 UIs e 49.277 UIs na região Nordeste, encontrando-se resumidos na Tabela 14. (BRASIL, 2018).

**Tabela 14- Consumo de concentrado de fatores VIII e IX na população com hemofilia no Nordeste**

R E G I Ã O	UF	Concentrado de Fator VIII			Concentrado de Fator IX		
		Quantidade consumida de UIs	População de HA	Consumo médio	Quantidade consumida de UIs	População de HB	Consumo médio
N O R D E S T E	AL	13.446.250	194	69.311	1.930.500	41	47.085
	BA	33.400.000	557	59.964	4.860.250	101	48.121
	CE	32.840.000	488	67.295	2.697.500	51	52.892
	MA	10.565.250	198	53.360	1.198.250	28	42.795
	PB	17.454.250	228	76.554	2.393.000	30	79.767
	PE	37.276.000	589	63.287	5.350.000	122	43.852
	PI	10.982.250	186	59.044	1.014.000	17	59.647
	RN	14.414.250	169	85.291	531.500	19	27.974
	SE	6.283.000	102	61.598	721.500	11	65.591
	<b>TOTAL</b>	176.661.250	2.711	65.165	20.696.500	420	49.277
<b>TOT. GERAL</b>	737.854.500	10.123	72.889	120.567.500	1.996	60.405	

Fonte: Ministério da saúde (2018)

Ao confrontar os dados regionais com os estaduais, constata-se que a Paraíba possui o segundo maior consumo médio de FVIII (76.554 UIs) e o primeiro de FIX (79.767 UIs), conforme demonstrado na Tabela 14. (BRASIL, 2018).

Segundo Ferreira (2014), garantir adequada provisão de concentrados de fatores da coagulação seria o sucesso do tratamento das hemofilias, uma vez que norteado por critérios clínicos bem estabelecidos e fundamento no uso de CFCs, seria possível avaliar, estimar e acompanhar o consumo dos concentrados de fator VIII e IX, em meio a sua crescente demanda.

Outra perspectiva no qual foi analisado o consumo de fatores VIII e IX, referiu-se ao quantitativo consumido por gravidade das hemofilias apresentado na Tabela 15 (p. 74). Pode-se inferir que no Brasil existem cerca de 737.854.500 pacientes que consumiram o FVIII e

120.567.500 utilizando o FIX, com estas populações foram estratificadas os percentuais de 5,65%, 23,72% e 65,78% para a hemofilia A leve, moderada e grave, respectivamente. Já para a hemofilia B os percentuais por gravidade foram de 7,19%, 35,22% e 51,69%. (BRASIL, 2018).

**Tabela 15- Consumo de concentrado de fatores VIII e IX, por gravidade na Região Nordeste.**

Concentrado de FVIII							
Região	LEVE		MODERADO		GRAVE		Total Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
NE	12.924.750	7,32	53.894.000	30,51	95.216.250	53,90	176.661.250
Brasil	41.662.250	5,65	175.051.000	23,72	485.368.000	65,78	737.854.500
Concentrado de FIX							
Região	LEVE		MODERADO		GRAVE		Total Geral
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
NE	1.821.500	8,80	7.375.500	35,64	9.094.500	43,94	20.696.500
Brasil	8.669.500	7,19	42.463.500	35,22	62.324.250	51,69	120.567.500

\*Fonte: Ministério da Saúde (2018) Abreviações (NE= Nordeste)

Afim de confrontar os dados nacionais com os regionais mencionados na Tabela 15, a fração representada pela região foi de 176.661.250 (23,94%) do consumo de concentrados FVIII e 20.696.500(17,16%) de CFCs de FIX. Sendo que no estado da Paraíba, a proporção de 17.454.250 (9,88%) e 2.393.000 (11,56%) dos consumos regionais de FVIII e FIX (BRASIL, 2018).

Apesar dos dados obtidos e mencionados anteriormente, denota-se que no âmbito nacional ainda existe o subdiagnóstico das hemofilias quanto a sua classificação por gravidade, o que pode acarretar em maiores gastos públicos e no planejamento profilático inadequado destes pacientes. (BRASIL, 2012).

Por conseguinte, mesmo prevalecendo à forma grave da doença na maioria das unidades federativas, recomenda-se a investigação das manifestações clínicas através de estudos genéticos nas hemorredes que disponibilizam destas ferramentas, pois, através destes pode-se identificar as mutações que ocasionam esta patologia e sua gravidade. Todavia, ainda há hemonúcleos com realidades totalmente distintas quanto ao andamento destas investigações o que muitas vezes podem ser correlacionadas ao subdiagnóstico. (BRASIL, 2018).

Mediante o exposto, observa-se que as desordens hemorrágicas requerem um custo dispendioso. O Brasil, por exemplo, é um dos maiores mercados dos fatores de coagulação do

mundo e demanda quantidades expressivas de medicamentos. Em 2016, o país gastou anualmente aproximadamente R\$ 850 milhões com hemoderivados, deste montante o maior consumo foi referente aos concentrados de fatores da coagulação. (HEMOBRÁS, 2016).

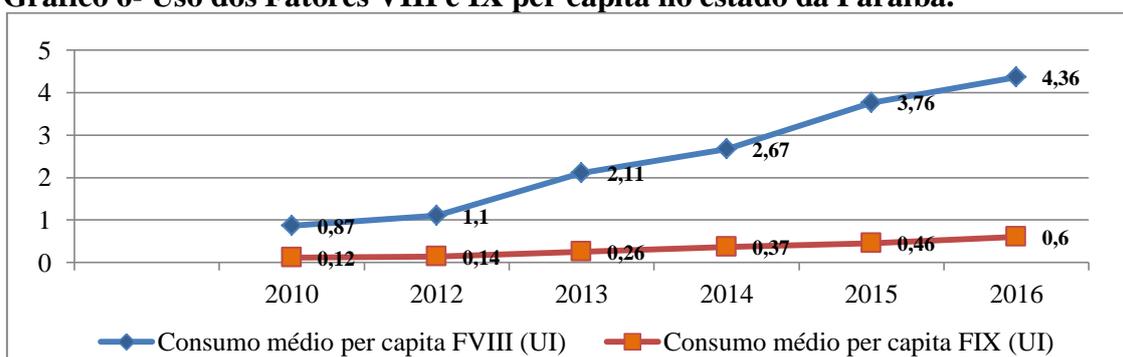
Segundo o levantamento realizado pela WFH em 2018, o consumo médio per capita mundial no respectivo ano foi de 2,61 UI para o fator de coagulação VIII e de 0,40 UI para o fator de coagulação IX, considerando dados de 93 países para o consumo de FVIII e 89 para o FIX. Neste cenário o Brasil consumiu por média 3,76 UI de FVIII e 0,60 de FIX per capita.

Sabendo que a WFH recomenda acima de 3,0 UI per capita como quantidade mínima para que se obtenha a sobrevida otimizada do paciente, no caso do Brasil, o indicador de distribuição per capita apurado em 2018, encontrou-se acima do patamar pré-estabelecido por esta federação, garantindo assim sua plena integração à sociedade além de permitir que o indivíduo atinja o seu potencial em relação à qualidade de vida.

No contexto nacional, este consumo médio per capita de FVIII variou-se desde 12,93 UI no Distrito Federal (DF) a 1,01 UI no Acre, assim como o consumo de FIX encontrou-se variando desde 2,02 UI no DF a 0,00 UI em Roraima. Demonstrando que há variações de consumo entre as unidades federativas e que estas informações, auxiliam na identificação das demandas dos hemocentros no processo de planejamento e aquisição dos hemoderivados. (BRASIL, 2018).

De acordo com o descrito, no Gráfico 6 foi contemplado a evolução dos consumos médios per capita de FVIII e FIX no período de 2010 a 2016 na Paraíba. Nesse sentido, observa-se que no ano de 2010 o tratamento ocorria sob demanda apenas para a sobrevivência dos pacientes hemofílicos, havendo um progresso de 2012 a 2014 de modo que o tratamento passou a acontecer em demanda domiciliar com profilaxia intermitente e a partir de 2015 atingiu-se o resultado desejado pela WFH com o tratamento profilático intermitente e a ocorrência da profilaxia primária contínua. (BRASIL, 2018).

**Gráfico 6- Uso dos Fatores VIII e IX per capita no estado da Paraíba.**



Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2010-2018)

Outro aspecto analisado neste gráfico foi o acréscimo de consumo de UI/habitantes, visto que em 2016 houve um incremento de 13,76% para o consumo de FVIII e 23,33% de FIX ao compararmos com o ano anterior, esta conotação demonstra que as medidas governamentais desenvolvidas estão propiciando o aumento no suplemento de produtos sanguíneos de qualidade a fim de disponibilizar quantidades suficientes destes para atender adequadamente a demanda estadual.

Assim, a terapêutica das coagulopatias hereditárias progrediu na maioria das unidades federativas, porém, realidades como na região norte faz-se necessário que haja maior planejamento de forma que possibilite um alcance maior da qualidade de vida dos pacientes. Outra solução para esta problemática seria a distribuição dos medicamentos baseado na quantidade de pacientes por unidade federativa em vez de *per capita*, uma vez que, como verificado, há UFs com populações distintas, porém com quantidade de pacientes semelhantes. Deste modo, com o direcionamento do tratamento por paciente, minimiza-se as chances de falta do medicamento para tratar a coagulopatia. (BRASÍLIA, 2017).

Além do monitoramento dos dados referentes ao consumo e infusão dos hemocomponentes, com a implementação do HWC também foi possível analisar o perfil sorológico dos indivíduos acometidos com estas desordens. Mesmo que atualmente existam pequenos índices da presença de doenças infecciosas transmitidas pelo sangue e seus hemoderivados, ainda há percentuais de pacientes com sorologias positivas para hepatite B, hepatite C, o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e do vírus T-linfotrópico humano HTLV. (FERREIRA, 2012).

A Tabela 16, expressa os casos confirmados por estado sorológico, onde foi verificado nos pacientes hemofílicos as soropositividades em percentual de (1,97%) para HIV, (4,24%) para anti HCV e (1,80%) anti-HBc positivo indicando doença ativa ou contato prévio com o vírus da hepatite B. (BRASIL, 2018).

**Tabela 16- Perfil Sorológico confirmatório dos pacientes com coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos**

DHH	HIV	HEPATITE B	HEPATITE C	HTLV
Hemofilia A	1,02%	0,80%	3,63%	0,12%
Hemofilia B	0,95%	1,00%	3,61%	0,10%
DvW	0,18%	0,32%	0,59%	0,06%
CHR	0,16%	0,27%	0,22%	0,00%
Outros DHHs	0,12%	0,28%	0,40%	0,00%

Fonte: Adaptado de Ministério da saúde (2018)

As outras coagulopatias hereditárias como DvW e coagulopatias hereditárias raras apresentaram índices inferiores a 1%, assim como a sorologia do HTLV, estes índices reduzidos são ocasionados pela ausência de informações consequentemente os maiores percentuais foram relacionados a não realização dos testes para a sorologia, com a escassez desses dados as análises estatísticas tornam-se dificultadas, fazendo-se necessário a atualização do sistema para estes dados. (BRASIL, 2018).

Atualmente, a administração dos CFCs não possui associação com a transmissão dos vírus da Hepatite B e C ou da AIDS, entretanto, existe a possibilidade de transmissão destas enfermidades. (COSTA, 2015). É tanto que alguns colaboradores como Guedes (2016), afirmam que a Hepatite C é a principal comorbidade decorrente do tratamento da hemofilia, esta colocação prevalece nos dias atuais e chegam a apresentar quase 65% das infecções confirmadas nos pacientes hemofílicos. Em segunda posição prepondera-se a prevalência por contaminação com o vírus causador da AIDS.

Estas premissas apontam que a ausência de informações sobre o estado sorológico na população hemofílica brasileira provavelmente deve-se ao fato da não atualização dos dados no sistema HWC por parte dos centros de tratamento, embora não se possa excluir a possibilidade da não realização dos testes por deficiência ao acesso laboratorial, ocasionando desconhecimento do registro destas informações relevantes. Esta escassez de informações faz com que dificulte a análise dos resultados destes testes, em vista disso, para solucionar esta problemática é preciso promover eventos de sensibilização quanto à importância do registro. (GUEDES, 2016).

Da mesma maneira que é feito a compilação de dados referentes ao perfil sorológico dos portadores de coagulopatias hereditárias, também registra-se no sistema o número de óbitos oriundos das complicações desenvolvidas pelo paciente. Em 2016 ocorreu o registro de 17, 5, 3, 1 e 2 óbitos, respectivamente, em pacientes com hemofilia A, hemofilia B, doença de Von Willebrand, coagulopatias raras e demais transtornos hemorrágicos no Brasil, obtendo-se a maior estatística nos casos de hemofilia A, conforme demonstra a Tabela 17. (BRASIL, 2018).

**Tabela 17- Mortalidade de pessoas com coagulopatias no Brasil**

Ano	Hemofilia A		Hemofilia B		DvW		CHR		Outras		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
2016	17	60,71	5	17,85	3	10,71	1	3,57	2	7,14	28	100

Fonte: Ministério da saúde (2018)

Ferreira (2012), atribuiu esta diminuição da mortalidade devido o aumento da disponibilidade de CFCs para tratamento dos eventos hemorrágicos e a melhora da qualidade no atendimento médico, concentrando-os em serviços especializados no tratamento das coagulopatias.

De modo complementar, Costa (2015) por sua vez, afirma que a mortalidade dos pacientes com DHHs é elevada, nas hemofilias, por exemplo, especialmente, durante a fase aguda da doença, os doentes com títulos altos de inibidores elevam estes índices, mesmo que seja apresentado uma diminuição significativa desta taxa devido às recentes estratégias terapêuticas, ainda prepondera à falta de registro para esta variável.

Por esta razão, estes números devem ser interpretados com cautela, tendo-se em vista o provável subregistro dessa variável no sistema, uma vez que o cadastro não é compulsório. Ainda, como essa informação é gerada pelo CTH, em parte dos casos, o centro não é informado sobre a morte do paciente e, assim, não a registra no sistema. (BRASIL, 2018).

Outro detalhe importante relativo ao subregistro refere-se ao levantamento estatístico das coagulopatias ditas raras, estas enfermidades ocasionam hemorragias por outros fatores da coagulação tais como: as deficiências do fibrinogênio, protrombina, FV, FVII, FX, FXI, FXIII e as deficiências combinadas de fatores. Por representarem apenas 2 a 5% dos casos acometidos, de fato, não é fácil conhecer a incidência real destas desordens hematológicas. (IRULEGUI, 2016).

Na tabela 7 (p. 59) foram destacados os números absolutos das prevalências mundial, nacional, regional e estadual das CHRs. No contexto nacional dos 49.807 casos considerados como outros transtornos hemorrágicos, o Brasil contemplou 4.298 (8,63%) acometimentos, correspondendo a quarta maior prevalência entre os países do ranking mundial. (WFH, 2018).

Ainda levando-se em consideração a prevalência das coagulopatias hereditárias raras, de acordo com o registro atualizado da WFH, a deficiência de FVII se mostrou a mais prevalente a nível mundial, com um montante de 1.267 pacientes acompanhados pelos centros de referência devido ao seu adequado diagnóstico, como também há relatos de 22, 221, 242, 72 e 43 casos de deficiência dos fatores da coagulação II, V, XI, XIII e do complexo FV+FVIII, respectivamente.

A deficiência do FVII se caracteriza por ser uma coagulopatia de herança autossômica recessiva e classificada como rara, apresentando-se com uma grande variabilidade genética demonstrando que este distúrbio hemorrágico expõe uma heterogeneidade que varia em

gravidade, desde manifestações assintomáticas, leves ou até mesmo a letalidade. (CASTAMAN, 2017).

Em adição, no que diz respeito à região nordeste, esta representa 24,24% dos casos acometidos no Brasil. Sendo importante mencionar que o estado da Paraíba contribui com o percentual de 3,31%, de modo concordante com os dados nacionais onde apresentou o FVII como transtorno hemorrágico raro de maior prevalência. (BRASIL, 2018).

Mesmo com estes dados, é preciso atenção para a interpretação destes dados, pois, com o número de pacientes diminuídos, as informações existentes acerca das apresentações clínicas, tratamento e bases moleculares ainda são escassas. Ainda assim, ao confrontar os dados mundiais com os nacionais, estes apresentaram-se em consonância, mesmo com o número diminuído de indivíduos diagnosticados com as CHRs.

Sabendo-se das dificuldades encontradas para realização diagnóstica, é preciso que os médicos efetuem o diagnóstico diferencial assimilando-se com os dados clínicos referente à gravidade, localização da hemorragia, déficit do fator de coagulação para que haja uma implementação da profilaxia adequada. (REZENDE, 2010).

Por fim, após contemplar os dados mundiais, nacionais e regionais, será demonstrado o perfil sociodemográfico e clínico da Capital da Paraíba (João Pessoa). Na época a pesquisa foi realizada no hemocentro de João Pessoa-PB, com uma amostragem de 172 pacientes, onde os mesmos foram classificados de acordo com o seu perfil sociodemográfico e clínico, ou seja, quanto à tipologia da coagulopatia, por gênero, idade e raça. (SOUSA, 2013).

Levando em consideração esta pesquisa documental, as desordens hematológicas mais prevalentes foram às hemofilias 80,65%, seguido da DvW com 18, 71%, corroborando com todas as ideias anteriormente defendidas no que diz respeito a sua prevalência.

Ao analisarmos a variável sexo, verifica-se que a maioria dos pacientes (86%) era do sexo masculino enquanto 14% do sexo feminino, fato este explicado pelo maior número de acometimentos de pacientes hemofílicos serem do gênero masculino, pois se trata de uma herança recessiva ligada ao cromossomo X, estando de acordo com a literatura no que se refere o caráter hereditário da doença. (SOUSA, 2013).

A idade dos pacientes variou entre 13 a 75 anos com idade média de 31 anos, indicando maior acometimento a população adulta desta distribuição. O padrão de raça por sua vez, pode ser explicado pela prevalência de raça por estado, na Paraíba, em que segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2012, 58,4% dos

paraibanos são pardos, seguidos 36,4% brancos e 4,9% negros, desta maneira esta variável não é conclusiva para a correlação existente entre raça-doença. (SOUSA, 2013).

Quanto à gravidade dos DHHs, na hemofilia A ocorreu dominância do nível moderado (25,81%), seguido dos graus leve (24,52%) e grave (19,35%), contrapondo as estatísticas para a Hemofilia B, pois, a mesma foi caracterizada com maior ênfase no nível leve (4,52%), seguido dos níveis grave (3,87%) e moderado (2,58%), conforme observado na Tabela 18. (SOUSA, 2013).

**Tabela 18 -Perfil Sociodemográfico e Clínico dos Pacientes com DHH em João Pessoa-PB**

<b>GÊNERO</b>	<b>NÚMERO DE CASOS</b>	<b>%</b>
MASCULINO	148	86,05
FEMININO	24	13,95
<b>IDADE (ANOS)</b>		
12-20	48	28,07
21-30	46	26,90
31-40	37	21,64
41-50	23	13,45
51 OU +	17	9,94
<b>RAÇA</b>		
BRANCO	29	17
NÃO BRANCO	91	53
NÃO INFORMADO	52	30
<b>TIPO DE COAGULOPATIA</b>		
HA GRAVE	30	19,35
HA MODERADA	40	25,81
HA LEVE	38	24,52
HB GRAVE	6	3,87
HB MODERADA	4	2,58
HB LEVE	7	4,52
DvW	29	18,71

Fonte: Sousa (2013)

O padrão de gravidade mais prevalente encontrado foi de moderada para hemofilia A e leve para hemofilia B, dados estes que não corroboram com os estudos descritos pelo Manual de Coagulopatias Hereditárias em 2018, no qual demonstrou um percentual maior para a forma grave tanto hemofilia A e a forma como para a hemofilia B. Este fato pode ser explicado devido ao suprimento no consumo dos CFCs serem um tratamento profilático intermitente e profilaxia primária contínua, minimizando os danos osteomusculares e melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

Essas premissas apontam que mesmo com todos os avanços quanto ao diagnóstico, fisiopatologia da doença e tratamento. Devem-se romper algumas barreiras para que os

portadores destas patologias possam ser tratados adequadamente, como, necessidade profissional médica na realização do diagnóstico diferencial e implantação terapêutica adequada, conscientização dos portadores para que haja adesão completa a profilaxia, oferecimento de regimes profiláticos otimizados através das relações custo-benefício ou custo-efetividade, acompanhamento e monitoramento das políticas públicas almejando melhorar a qualidade de vida destes pacientes, além do mais nos países onde a acessibilidade é limitada sugere-se buscar soluções para obter uma profilaxia eficaz.

Tendo em vista os fatos mencionados, pretende-se com esta revisão integrativa disseminar o maior número de informações possíveis sobre estes distúrbios hematológicos, para que os mesmos possam ser mais conhecidos e discutidos na sociedade.

## 6 CONCLUSÃO

Partindo da conjuntura onde o Brasil encontrou-se ocupando a quarta posição do ranking mundial para acometimento dessas coagulopatias hereditárias, esta variável de incidência é bastante alarmante, e, requer a implementação de condutas governamentais que propiciem o conhecimento adequado das realidades nacionais a cerca destes DHHs.

Para organizar as informações e melhorar o entendimento, assim como no transcorrer do texto, as considerações aqui relatadas obedecem à cronologia, onde foram ressaltados os pontos referentes à hemostasia (primária e secundária) e seus respectivos distúrbios hereditários (DvW, Hemofilias e as CHRs), atrelada a colaboração do Sistema Hemovida Web Coagulopatias para com estas desordens hematológicas.

A princípio, no que diz respeito ao processo hemostático, este complexo mecanismo envolve o sistema de coagulação, descrito inicialmente pelo Modelo em Cascata e mais recentemente pelo Modelo Baseado em superfície celular. Dessa forma, mediante os fatos mencionados nesse estudo, denota-se a importância do modelo clássico para a interpretação dos testes laboratoriais. Mas, particularmente, no processo *in vivo*, deve-se considerar o papel das superfícies celulares no controle e direcionamento dos processos hemostáticos. Uma vez que, esse modelo atualizado, consolida o entendimento das manifestações clínicas observadas em alguns distúrbios da coagulação, a exemplo das hemofilias A e B.

Adicionalmente, outra coagulopatia hereditária descrita neste estudo foi a DvW. Sendo necessário destacar, que esta condição também é amplamente prevalente no contexto mundial. Particularmente, no que se refere ao Brasil, semelhantemente a outras nações também apresentou alta prevalência desta desordem hematológica. Dessa forma, levando o nosso país a ocupar a terceiro lugar no número de portadores de DvW no mundo inteiro.

Quanto as Coagulopatias hereditárias raras no Brasil, este distúrbio hemorrágico apresentou-se como a quarta maior prevalência entre os países que constituem o ranking mundial. Embora, seja apresentado um número diminuído de indivíduos com estas patologias e estes dados sejam subdiagnosticados, há a necessidade de estudos científicos mais aprofundados que possibilitem a caracterização clínico-laboratorial destes pacientes.

Sendo assim, em relação aos distúrbios hemorrágicos descritos, apesar dos avanços na fisiopatologia, manejo clínico e determinações laboratoriais, ainda há um caminho longo a ser percorrido, sendo imprescindível correlacionar os resultados diagnósticos diferenciais com a terapêutica adequada e individualizada voltada para o paciente.

Portanto, mediante o que foi relatado durante o decorrer deste estudo, percebe-se que algumas destas medidas já podem ser visualizadas. Particularmente, através da utilização do Sistema Hemovida *Web* Coagulopatias, como ferramenta de incorporação de itens de melhorias e aprimoramento. Porém, são necessários mais estudos acerca dos custos e resultados a longo-prazo do tratamento, além da atualização dos dados para o estado de vacinação, presença de inibidor e detalhamento do esquema profilático do paciente.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das publicações deste estudo, demonstrou a importância de se conhecer melhor à problemática que envolve os distúrbios hemorrágicos hereditários. Assim, ao considerarmos os dados demográficos mundiais, nacionais e mais precisamente no estado da Paraíba, delinear-se algumas questões que necessitam de serem solucionadas, a fim de amenizar o impacto causado por essas desordens na saúde pública.

Nesse sentido, no que concerne às hemofilias, constatou-se que mesmo com grandes avanços na abordagem terapêutica, faz-se necessário a otimização do tratamento com concentrados de fator. Em adição, existe a necessidade da colaboração internacional, com estudos que englobem vários centros de tratamento de diferentes países a fim de proporcionar o aprimoramento da gestão e dos recursos financeiros fornecidos à saúde pública brasileira.

É importante mencionar que a DvW é comumente subdiagnosticada, bem como comumente enfrenta empecilhos tais como: falta de conhecimento profissional no reconhecimento das suas mais discretas manifestações clínicas, dificuldades de classificação da doença por tipo e subtipo ou por gravidade, dentre outras limitações importante para o seu diagnóstico e/ou manejo clínico.

Dessa forma, é necessário haver uma maior disponibilidade de exames laboratoriais de qualidade, assim como, a implantação de medidas relevantes para a modernização dos serviços prestados e qualificação da equipe multidisciplinar dos hemocentros, a fim de facilitar na determinação diagnóstica destas patologias de forma precoce e precisa.

Assim como houve necessidade de melhorias na gestão em saúde, existem também obstáculos pertinentes ao cuidado para com o paciente. Neste caso, recomenda-se que o profissional atuante nesta área, seja aprendiz e produtor do conhecimento ao mesmo tempo, fenômeno este denominado de reflexividade crítica na prática clínica.

Deste modo a equipe de profissionais envolvidos, poderá aperfeiçoar a classificação diagnóstica com a terapêutica adequada, promover uma comunicação empática no cuidado do paciente, e conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida do mesmo.

Por fim, espera-se que o conhecimento descrito nesse estudo, acarrete em avanços significativos no desenvolvimento de metodologias inovadoras para fins diagnósticos, promovendo assim intervenções terapêuticas mais precisas. Por outro lado, percebe-se que apesar da amplitude desse estudo, ainda há necessidade de outras evidências que agreguem informações sobre as peculiaridades de cada coagulopatia hereditária aqui apresentada, buscando cada vez mais, evoluir no entendimento destes transtornos hematológicos.

## REFERÊNCIAS

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Sistema Hemovida Web Coagulopatias. **Manual de Operação**. Rio de Janeiro. 2009.206f.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de Hemofilia**. 2 ed. Brasília. 2015.

BARCA, A. A. V. *et al.* Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 18 (3): 434-5,2010.

BARROS, F.E.V. **Avaliação da relação entre produção plaquetária e expressão de proteínas do sistema apoptóticoplaquetário em diferentes graus de plaquetopenia da Trombocitopenia Imune (PTI)**. 2014. 91f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, 2014.

BAUTE, R.G *et al.* Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. **Medisur**, Cienfuegos, v. 9, n.2, p.146-155. 2011. Disponível em [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2011000200011&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000200011&lng=es&nrm=iso). Acesso em 22 de Junho de 2019.

BERGER, M, *et al.* Hemostasia: Uma Breve Revisão. **Caderno Pedagógico**, Lajeado, vol. 11, n.1, pg 140-148, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília- DF. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual das Coagulopatias Hereditárias Raras**. Brasília- DF. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias: 2016**. Brasília. 2018.

BRASÍLIA. Tribunal de Contas da União. **Relatório de Monitoramento do Programa de Atenção às Pessoas com Coagulopatias**. Brasília - DF. 2017.60f.

CAGNOLATI, D, *et al.* **Hemostasia e Distúrbios da Coagulação**. São Paulo, 2017. Disponível em: [https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia\\_revisado.pdf](https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf). Acesso: 02 de Maio de 2019.

CASTAMAN, G; LINARI, S. Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease and Rare Bleeding Disorders. **Jornal de Clínica Médica**, Itália, vol. 6; Doi: 10,3390 / jcm6040045, 2017.

CASTILLO, Luz Natalia Pedraza. **Variáveis da hemostasia sanguínea primária e secundária na doença renal crônica canina**. 2012. 52 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2012.

CAVALCANTI, J.A. S; BRANDÃO, J.O. C; LIMA, M.B.P.L.V. **Aspectos Fisiopatológicos da Doença de Von Willebrand**. 2018.15f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Faculdade Integrada de Pernambuco, Pernambuco, 2018.

COLAÇO, André Luiz. **Papel dos receptores ativados por protease (PARs) na reatividade vascular de ratos espontaneamente hipertensos (SHR)**. 2010. 139f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

COSTA, Patrícia Mendes. **Hemofilias – Uma abordagem atualizada**. 2015.107f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

FABIÃO, Mayra de Mello. **Importância do quadro hematológico na prática clínica**. 2013, 34f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Periodontia) - Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, SP, 2013.

FERNÁNDEZ, J.A.P; CARRIL, A.F; CALLE N.M. **Coagulopatías congénitas**. Universidade Federal de Navarra. Pamplona, Espanha. *Medicine* vol. 11: p. 1353-1588. 2012.

FERREIRA, A.A; *et al.* Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. **Journal of blood Medicine**, Minas Gerais, 2014, 5: 175-84. 2014. DOI: 10.2147 / JBM.S68234.

FERREIRA, Adriana Aparecida. **Qualidade de vida relacionada à saúde em portadores de hemofilia**. 2012. 135f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

FERREIRA, C.N. *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.

FIDALGO, Teresa de Jesus Semedo. **Von Willebrand factor and ADAMTS13 duality in hemorrhagic and thrombotic disease**. 2017. 216 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Universidade de Coimbra. Coimbra, 2017.

FRANCO, R.F. Trombose e Hemostasia. *In*: FRANCO, Rendrik (Org.). **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. Medicina. Ribeirão Preto- SP. p.229-237.2001, color.

GOVERNO DO ESTADO DA PARAÍBA. Secretaria de Saúde do Estado da Paraíba, 2019. **Hemocentro é referência no Nordeste para diagnóstico da doença de VonWillebrand**. Disponível em <https://paraiba.pb.gov.br/noticias/hemocentro-e-referencia-no-nordeste-para-diagnostico-da-doenca-de-von-willebrand>. Acesso em 20 de Outubro de 2019.

GUEDES, Vanessa Giroto. **Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do Estado de São Paulo (Brasil)**. 2016. 121f. Trabalho de Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

HANDBOOK, H. **A herança da hemofilia da genética de doenças de Von Willebrand da Geórgia**. Hemofilia da Geórgia. 2016. Disponível em: <https://kingbiomed.com/bleeding->

disorders/von-willebrand-disease-the-4-minute-overview-with-images/. Acesso em 18 de Julho de 2019, color.

HOFFBRAND, A.V; MOSS, P.A.H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

IRULEGUI, G.I. *et al.* **Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnósticas de la patología hemorrágica. Coagulopatías congénitas**. Medicine. Espanã. 2016, vol. 12, ed.22, p.1255-1266.

JÚNIOR, J.S.C. **Obesidade; Compreendendo a diferença entre as diversas localizações da obesidade visceral e outras**. Organização Mundial da Saúde. Der Häägen. São Paulo – Brasil. 2017. Disponível em: <https://crescimentoinfoco.wordpress.com/>. Acesso em 20 de Agosto de 2019.

LANE, D. A. Correcting the hemophilic im balance. **Journal Blood**, vol. 129, nº 1. DOI:10.1182 / blood-2016-11-748822, 2017.

LIMA, Melissa Papaléo Rocha. **Hemofilias A e B**. 2013. 45f. Monografia (Curso de Pós Graduação em Hematologia e Hemoterapia Laboratorial) - Faculdade Boa Viagem, Recife-PE, 2013.

MCKENZIE, S.B; WILLIAMS, J.L. **Laboratório de Hematologia Clínica**. UpperSaddle River. Nova Jersey: Pearson Education, 2010, color.

MORAIS, A.L.L; SCRIDELI, C.A. **Diagnóstico Diferencial das Coagulopatias**. 2015. 12f. Universidade de São Paulo- USP.

OLIVEIRA, Débora Batista. **Estudo das alterações morfológicas e funcionais das plaquetas na infecção pelo vírus dengue**. 2012.101f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, 2012.

OLIVEIRA, *et al.* **Plaquetas, uma Visão Global: antigos e novos processos plaquetários**. ABCS Health Science; 38(3):153-161, 2013.

OVERBEY, D.M.; JONES, E.L.; ROBINSON, T.N. How Hemostatic Agents Interact With the Coagulation Cascade. **Journal AORN**, vol.100, p.148-159, 2014.

PERIAYAH M.H, HALIM S.A, SAAD A.Z.M. Mecanismo de ação de plaquetas e vias cruciais de coagulação sanguínea na hemostasia. **InternationalJournalofHematology-Oncology e StemCellResearch**; 11 (4): 319-327. 2017.

PINHEIRO, Y.T.S; MACIEL, E.C.L; SOUSA, M.A. E.T. **Hemofilias e Doença de Von Willebrand: Uma revisão de literatura**. Archives of Health Investigation. 2017 vol.6, n (5): p.218-221. ISSN 2317-3009. 2017.

PIO, Simone Ferreira. **Caracterização Molecular da deficiência de Fator VIII em pacientes hemofílicos de Minas Gerais**. 2010. 153 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2010.

PÔNCIO, Thiara Guimarães Heleno de Oliveira. **Avaliação da qualidade de vida do portador de hemofilia e implementação do diário de infusão**. 2018. 168f. Dissertação (Mestrado em Hemoterapia e Medicina Transfusional) - Ribeirão Preto - São Paulo, 2018.

PRADO, T.D; RIBEIRO, R.G; DAMASCENO, A.D; NARDI, A.B. **Hemostasia e Procedimentos Anti-Hemorrágicos**. AgrarianAcademy, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v.1, n.01; p. 210- 227. 2014.

RANAL, Daniela. **Hemofilia: Tratamento e Profilaxia**. 2014.45f. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Aprimoramento Profissional) - Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, 2014.

REZENDE, S.M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Revista Médica**. 20(4): pág. 534-553. 2010.

REZENDE, S.M. *et al.* Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDA web Coagulopatias. **OrphanetJournalofRareDiseases**. DOI 10.1186/s13023-016-0560-6. 2017.

RIZZATTI, E.G; FRANCO, R.F. **Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos**. Medicina, Ribeirão Preto, vol.34, p.238-247. 2001.

RODRIGUES, E.S. *et al.* Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Betim, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

RODRIGUES, Larycia Vicente. **Cárie e dor dentária: fatores associados em pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias no estado da Paraíba**. 2013. 125f. Dissertação (Mestrado em Modelos de Decisão em Saúde) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

RUCKERT, B.; CUNHA, D.M; MODENA, C.M. Saberes e práticas de cuidado em saúde da população do campo: revisão integrativa da literatura. **Interface (Botucatu)**, Botucatu, v. 22, n. 66, p. 903-914. 2018.

SANTOS, A.A *et al.* Coagulação sanguínea e modelos de sinalização: Uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. vol.11, n.1, p.20-23. ISSN 2317-4404, 2015.

SANTOS, Andrey. **“Caracterização de aspectos genéticos e imunológicos envolvidos no desenvolvimento de inibidores em Hemofilia A e B”**. 2010. 189f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2010.

SILVA A.L. F; ARANTES, T. A. **SHD - Sistema hemofilia digital**. 2016. 98 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnólogo em Sistemas de Computação) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2016.

SILVA, R.D.R.S.R; MELO, E.M.M.M. A Atual Teoria Da Coagulação Baseada Em Superfícies Celulares. **Revista Saúde & Ciência Em Ação**, v.2, N. 1, P. 79-92, 2016.

SOUSA, E.T. *et al.* Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba. **Revista de Odontologia Brasileira-Central**. vol.22, n.61, ISSN 1981-3708. 2013.

SOUZA, M.T; SILVA, M.D; CARVALHO, R. **Revisão integrativa: o que é e como fazer?**. Einstein- São Paulo. v. 8, n.1, p.102-106. 2010.

STORCH, A.S *et al.* Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações. **Internacional. Journal. Cardiovascular. Science**, v. 30, n. 3, p. 262-273, Rio de Janeiro, 2017.

THOMAS, Sylvia. **Efetividade da radiossinoviortese na sinovite hemofílica comparando-se três diferentes radiofármacos: citrato de ítrio-90, hidroxapatita ítrio-90 e hidroxapatita samário-153.**2013. 88f. Tese (Doutorado em Medicina (Radiologia)). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

VOUGA, Luís Afonso Fonseca e Sá. **Papel do exercício físico na disfunção endotelial.** 2013.55f. Trabalho de Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

WISLER, J. W; RICHARD C. B. Inibidores orais do fator Xa para o tratamento a longo prazo da SCA. **Nature Reviews Cardiology**, vol. 9, pg. 392-401, 2012, color.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH). **Report on the Annual Global Survey 2018.** Canadá. October, 2018.

ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013.