

## COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS: HEMOFILIA E DOENÇA DE VON WILLEBRAND QUE INCIDEM NA REGIÃO DE ABRANGÊNCIA DA 8ª REGIONAL DE SAÚDE

Thais Silva de Carvalho<sup>1</sup>  
Thamara Andressa Fagundes<sup>2</sup>  
Gisele Arruda<sup>3</sup>  
Franciele Aní Caovilla Follador<sup>4</sup>

Área de conhecimento: Medicina  
Eixo Temático: Saúde e Sociedade

### RESUMO

Existe uma gama de enfermidades relacionadas à carência quantitativa e/ou qualitativa dos fatores de coagulação presentes no sangue e, comumente, a redução na produção de trombina, que é essencial para a coagulação sanguínea. Os principais sintomas associados a essas coagulopatias são os sangramentos, sejam eles espontâneos ou pós-traumáticos, que podem apresentar gravidade variável. Esse artigo tem como objetivo falar a respeito de algumas dessas doenças – em especial sobre hemofilia e doença de von Willebrand, que são as mais comuns na área da 8ª Regional de Saúde do Paraná, suas principais características, os sintomas, a herança genética presente nelas, a forma de tratamento e, por fim, alguns dados significativos a respeito desses problemas de coagulação na regional de Francisco Beltrão. Para a elaboração desse artigo, foi feita a coleta de dados no Hemonúcleo regional, bem como entrevista com os profissionais de saúde e também a releitura de estudos a respeito do tema. Constatou-se que, embora haja casos de tais coagulopatias na região, a taxa de portadores dessas doenças não é tão elevada, sendo mais comuns casos dentro de uma mesma família. Conclui-se que há pouca interferência do meio ambiente, por se tratar de uma doença genética, além de haver apenas um caso de incidência da doença em uma mesma família, sendo que todos os outros são casos isolados.

Palavras-chave: Hemofilia. Von Willebrand. Hereditariedade. Fatores de Coagulação.

### INTRODUÇÃO

A coagulação sanguínea acontece em condições normais, quando certo vaso se rompe e ocorre um sangramento. O coágulo se forma em poucos minutos na área em que ocorre a lesão, e logo o sangramento é estancado. Primeiramente, as plaquetas migram para o local da lesão, formando uma espécie de tampão plaquetário, o que é chamado hemostasia primária. As plaquetas, após aderirem ao ferimento, são ativadas pelo colágeno dos vasos sanguíneos e passam a secretar substâncias que estimulam os fatores de coagulação. Esses fatores são os

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina da UNIOESTE no campus de Francisco Beltrão-PR. [thaiscc@live.com](mailto:thaiscc@live.com)

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina da UNIOESTE no campus de Francisco Beltrão-PR. [thatha.and@gmail.com](mailto:thatha.and@gmail.com)

<sup>3</sup> Professora do Curso de Medicina da UNIOESTE no campus de Francisco Beltrão-PR

<sup>4</sup> Professora do Curso de Medicina da UNIOESTE no campus de Francisco Beltrão-PR



---

---

principais responsáveis pela chamada hemostasia secundária, pois são eles que respondem, através de diversas reações químicas, a estímulos que resultam na formação de fios de fibrina para fortalecer o tampão plaquetário.

Os fatores de coagulação tem um funcionamento em cascata e dependem uns dos outros. Por isso, caso haja qualquer tipo de problema na fabricação de um deles, todo o processo da formação do coágulo fica comprometido e a pessoa passa a ter problemas para conseguir conter uma hemorragia. A deficiência qualitativa ou quantitativa dessas proteínas plasmáticas é o que caracteriza o que chamamos de coagulopatias hereditárias, que tem como característica comum a redução na formação de trombina, que é essencial para a coagulação do sangue. No entanto, cada doença apresenta herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si.

Existem vários tipos de coagulopatias hereditárias, como afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia, todas as três subdivisões da carência são em fator I de coagulação. Há também doenças provenientes do déficit dos fatores II, V, VII, X, XI, XII e XIII. No entanto, as coagulopatias citadas são consideradas raras, sendo mais comuns as deficiências nos fatores VIII, IX e de Von Willebrand, caracterizando, respectivamente, as hemofilias A e B e a Doença de Von Willebrand.

Este artigo tratará especificamente a respeito das duas coagulopatias mais comuns, a Hemofilia e a Doença de Von Willebrand. Ambas serão explicadas no decorrer do texto, no que tange suas características, sintomas, carga genética e forma de tratamento. Além disso, será dada uma breve noção a respeito dos índices da ocorrência dessas doenças na regional de Francisco Beltrão.

## **1 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **1.1 HEMOFILIA**

#### **1.1.1 Definição e sintomas**

A hemofilia é uma doença genética caracterizada por um defeito na coagulação do sangue. Dentre os diversos componentes do sangue, cada qual com suas funções, estão os fatores de coagulação, proteínas que ajudam a estancar as



---

---

hemorragias. Esses fatores são enumerados em algarismos romanos (de I a XIII) e cada qual tem seu papel definido em sequência, dependendo do anterior e de que depende o fator subsequente (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

A pessoa com hemofilia apresenta uma deficiência quantitativa ou qualitativa de um dos fatores supracitados, o que compromete a coagulação do sangue. Os principais fatores afetados são o FVIII – cuja redução tipifica a Hemofilia A, que caracteriza 75% dos casos da doença – e o FIX – cuja limitação, designa a Hemofilia B, responsável por 25% dos casos. As insuficiências de outros, dos fatores de coagulação são mais raras que essas duas (CAIO et al, 2001).

Dependendo do nível de atividade dos fatores de coagulação no sangue, as hemorragias podem se tornar mais ou menos frequentes, independente do tipo de hemofilia (A ou B) que a pessoa possui. Os níveis de fator no sangue são responsáveis pela caracterização da hemofilia em: grave, moderada e leve (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

A grave ocorre quando a pessoa possui menos de 1% de concentração do fator no sangue, sendo caracterizada por sangramentos espontâneos ou a qualquer mínimo traumatismo, é responsável por 50% dos casos e se manifesta precocemente. Geralmente aos seis meses de vida, a criança já começa a apresentar sangramentos nos joelhos ao engatinhar e, quando inicia os primeiros passos, apresenta um grande sangramento na articulação do tornozelo. Esses sangramentos articulares sofrem fibrose e as cartilagens sofrem a ação e enzimas líticas, causando defeitos articulares – as fibroses. A hemofilia, quando caracterizada como grave, é uma doença incapacitante e deformante. A moderada (30% dos casos) é quando a concentração do fator no sangue está entre 1 e 5% e se distingue pela menor frequência dos sangramentos espontâneos, mas com intensas hemorragias em caso de traumas e cirurgias. E a leve (20% dos casos) é determinada pela variação entre 5 e 40% de concentração do fator na corrente sanguínea, nesse caso, as hemorragias são menos frequentes, sendo mais violentas apenas em traumatismos graves, cirurgias e extrações dentárias (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Os principais sintomas da hemofilia são os sangramentos fora do normal, particularmente no interior das articulações e músculos. Os joelhos e tornozelos, embora outras juntas também possam ser atingidas, são os locais mais comumente



---

---

atingidos por hemorragias, pois sustentam uma boa fração do peso corporal. Há também o sangramento na pele, nos músculos e nas mucosas, o que propicia o aparecimento de equimoses (manchas roxas na pele) e hematomas (sangramentos maiores abaixo da tela subcutânea e nos músculos). Os sangramentos nos músculos e articulações são frequentemente acompanhados de dor, inchaço e parada do movimento no local atingido, geralmente não há nenhuma mancha na pele que possa denunciar a hemorragia (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

A mulher, em condição de portadora do gene para a hemofilia, também pode apresentar, em alguns casos, concentração de fatores de coagulação no sangue menores que o usual, podendo ocasionar hemorragias fora do comum, mesmo que não sendo tão graves quanto as dos que tem efetivamente a doença (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

#### **1.1.1.1 Principais lesões e sangramentos na hemofilia**

Em pouco tempo, os portadores de hemofilia podem ser capazes de reconhecer rapidamente os sangramentos ocasionados pela doença. Um dos mais frequentes sinais são os hematomas que aparecem após algumas lesões (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

As hemartroses (sangramentos nas juntas) também são muito comuns. Os primeiros sintomas de uma hemorragia na articulação são mancar ou no caso de crianças, evitar usar o membro em que houve a hemorragia. A queixa é a sensação de borbulhar ou latejar dentro da junta. Se o sangramento não for tratado logo, continuará até a articulação ficar quente, tensa e com dor forte (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Existem também a sinovite crônica, que se trata da inflamação da cápsula sinovial (membrana que recobre as articulações sinoviais), após repetidos sangramentos em um mesmo local. Em consequência disso, se instala a “artropatia hemofílica”, que é a degradação da articulação, essa situação deve ser tratada com cuidados especiais, em alguns casos, o tratamento cirurgico ou a aplicação de substâncias especiais que diminuem a sinovite são indicados. Dependendo da disponibilidade, pode ser usado Ítrio, Fósforo ou Samário que são materiais



---

---

radioativos que fazem parte de um tratamento chamado radio sinoviortese (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Outro tipo de sangramento, bem comum em casos graves de hemofilia, são os intramusculares, geralmente, os sangramentos desse tipo necessitam aplicação do fator. A hemorragia pode se espalhar por toda a extensão do músculo antes que qualquer sintoma possa ser notado. Em pequenas áreas, o inchaço pode criar pressão nos nervos, o que resulta em dormência, dor e incapacidade de movimento na área afetada. Sangramentos em músculos grandes podem ser graves devido à possibilidade de acumulação de sangue dentro do músculo antes que se note dor ou inchaço, a falta de tratamento destes sangramentos maiores pode resultar em anemia e paralisia dos nervos do músculo. O tratamento intramuscular mais grave ocorre no músculo íleo psoas e necessita tratamento com fator por vários dias e completo repouso (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Existem também os traumatismos mais graves, que necessitam de tratamento urgente, são eles: traumatismos na cabeça; sangramento no olho, no pescoço ou garganta, no abdome (estômago ou intestino), nos rins, na bexiga e fratura nos ossos. Essas lesões precisam de reposição urgente de fator, para prevenir maiores complicações em decorrência do sangramento (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

### 1.1.2 Carga genética

O gene da hemofilia é um recessivo, ligado ao cromossomo sexual X. O homem hemofílico ( $X_hY$ ) transmitirá seu gene defeituoso a todas suas descendentes do sexo feminino, ou seja, todas suas filhas serão obrigatoriamente portadoras do gene ( $X_hX_o$ ). Já a mulher hemofílica ( $X_hX_h$ ) transmitirá qualquer um dos seus dois genes mutados a todos seus descendentes do sexo masculino, que, por herdarem o cromossomo Y do pai, serão obrigatoriamente hemofílicos (VERGARA, 2013).

A chance de se nascer uma mulher hemofílica é muito menor que a de nascer um homem hemofílico. A simples presença de um cromossomo X, com o gene mutado, já faz com que o descendente do sexo masculino apresente a doença, enquanto que, no caso dos descendentes do sexo feminino, são necessários dois cromossomos com o gene defeituoso. O nascimento de uma menina afetada pela



---

---

doença poderia ser proveniente do cruzamento de um pai hemofílico com uma mãe portadora ou hemofílica (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

A mulher portadora possui um de seus cromossomos X com o gene recessivo, e outro com o gene dominante, dessa forma, durante a separação dos cromossomos na gametogênese, há 50% de chance de ela passar a seus descendentes o gene defeituoso, podendo gerar um menino hemofílico ou uma menina portadora como a mãe (VERGARA, 2013).

Suponhamos um cruzamento entre uma mulher portadora, e um homem normal ( $X_hX_o/ X_oY$ ), na divisão dos gametas, os óvulos da mulher poderão levar o cromossomo X com o gene afetado ou com o gene normal, e os espermatozoides do homem podem carregar o cromossomo X normal ou o Y, o que selecionará também o sexo do descendente. As chances são teoricamente iguais para o encontro dos gametas da geração parental, caso o óvulo a ser fecundado carregue o X afetado, há duas possibilidades: de um espermatozoide carregando um cromossomo Y o fecundar, e assim proporcionar o nascimento de um menino hemofílico, ou de um espermatozoide carregando um cromossomo X normal o fecundar, e assim gerar uma menina portadora. Caso o óvulo a ser fecundado seja o que contém o X normal, as possibilidades do caso acima se mantêm, e os filhos de ambos os sexos nascerão normais (BRASIL, 2006).

Há, além da explicação genética normal, também o aparecimento de uma mutação espontânea no cromossomo X como causa da doença. Esse tipo de transmissão ocorre em 1 a cada 3 casos de hemofilia e geralmente explica casos em que não há antecedentes hemofílicos na família (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

### 1.1.3 Tratamento e cuidados

A hemofilia ainda não tem cura, embora os pesquisadores estejam trabalhando, em uma forma de inserir o gene responsável pela produção do fator, dentro das células de uma pessoa hemofílica de forma que ela possa passar a produzir também o fator. Esse gene, no entanto, não seria transmitido aos descendentes, e crianças hemofílicas continuariam a nascer. Alguns tipos de terapia



---

---

gênica já estão sendo testados em seres humanos, embora ainda não haja liberação para uso geral (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

### **1.1.3.1 Centros de Tratamento de Hemofilia**

Os Centros de Tratamento de Hemofilia (CTH) são especializados, em proporcionar tratamento com profissionais de várias áreas, para pessoas com hemofilia (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Os CTHs mais completos, tem médicos hematologistas (para estabelecer o diagnóstico, acompanhar e orientar o tratamento da pessoa), ortopedistas (para diagnosticar problemas ortopédicos causados pela hemofilia, além de executar as cirurgias indicadas), fisiatras (para diagnosticar e orientar as medidas de prevenção de danos e de reabilitação) e infectologistas (para diagnosticar e orientar o tratamento de doenças infecciosas ocasionadas pelos efeitos adversos do tratamento), além de enfermeiros, dentistas, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais e nutricionistas. A presença de todos esses profissionais faz com que os CTHs dispensem os fatores de coagulação distribuídos pelo Ministério da Saúde (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

### **1.1.3.2 Tratamento com fator**

Os fatores é o fator de coagulação concentrado transformado em pó. Esse pó é diluído em água destilada esterilizada para ficar líquido novamente e aplicado na veia. Cortes mais profundos e graves necessitam de tratamento com fator para que a hemorragia possa ser contida (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

Alguns dos fatores são derivados do plasma, feito a partir do sangue de doadores humanos. Outros são fatores recombinantes, feitos em laboratório e que não contêm sangue humano (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

A terapia de reposição de fator nas hemofilias depende do quadro clínico. Para a hemofilia A, as unidades internacionais (UI) de FVIII necessárias são o produto do peso em Kg do paciente pela porcentagem de fator a ser elevado dividido por dois. Para a hemofilia B, as UI de FIX são o produto do peso em Kg pela porcentagem de fator a ser elevado. Vale ressaltar que: a porcentagem de fator a



---

---

ser elevado depende da gravidade do quadro clínico; em casos de hemofilia leve, o que se insere no cálculo é a porcentagem de fator a ser elevado diminuída da porcentagem de fator circulante; a vida média do FVIII é de 8 a 12 horas e a do FIX é de 18 a 24 horas, em condições fisiológicas; o consumo de FVIII é maior quando há infecção ou sangramento ativo (BRASIL, 2006).

Todos os concentrados comercializados parecem eficientes no tratamento ou prevenção de episódios hemorrágicos. Desde 1986, os fatores são submetidos a processos de inativação de vírus, por isso, são considerados produtos seguros nesse sentido. No entanto, a infecção viral ainda é uma possibilidade existente, mesmo que reduzida (BRASIL, 2006).

### **1.1.3.3 Tratamento domiciliar**

O Ministério da Saúde criou a Dose Domiciliar (DD), para iniciar o tratamento das hemorragias, tão logo surgissem os primeiros sintomas. A DD compreende a liberação de um ou mais frascos de concentrados de fator de coagulação para o paciente com hemofilia, dessa forma, ele pode começar precocemente o tratamento do sangramento e evitar maiores complicações (BRASIL, 2007).

### **1.1.3.4 Complicações no tratamento**

Cerca de 10% dos pacientes com hemofilia A, que é um número menor dos com hemofilia B, desenvolvem anticorpos contra seus respectivos fatores de coagulação deficientes. Dessa forma, a resposta ao tratamento passa a ser menor, e são necessárias alternativas, para o episódio hemorrágico. São utilizados, atualmente, para esses casos, os fatores recombinantes, o Plexo Protrombínico Parcialmente ativado e o Plexo Protrombínico (BRASIL, 2009).

Existe também a possibilidade de reações alérgicas em relação ao concentrado de fator. Essas reações podem ser na forma de urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e anafilaxia, podem também aparecer simultaneamente ao inibidor do fator no sangue ou após infusões de concentrado de fator. Em casos como esse, são usados os fatores recombinantes ou, em sua impossibilidade de uso, é usado o fator normal, mas com extremo cuidado e, de preferência, com pré-



---

---

medicação de anti-histamínicos e corticóides (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA, 2005).

## 1.2 DOENÇA DE VON WILLEBRAND

### 1.2.1 Definição e sintomas

Dentre as coagulopatias hereditárias existentes, a Doença de Von Willebrand (DVW) é a mais prevalente. Esta doença consiste em um distúrbio hemorrágico resultante de defeito qualitativo e/ou quantitativo do Fator Von Willebrand (FVW) no sangue. A enfermidade acomete um a cada cem habitantes e, normalmente, é uma doença genética, podendo, em raríssimos casos, ser adquirida de forma secundária a doenças malignas e autoimunes (BRASIL, 2008).

A doença de Von Willebrand é genética, congênita (adquirida antes do nascimento ou no primeiro mês de vida), transmitida com caráter autossômico dominante e resultante de mutações no gene que codifica o Fator Von Willebrand. Este gene está localizado no braço curto do cromossomo 12, e é um gene extenso, com cerca de 178 Kb (BRASIL, 2008).

O Fator Von Willebrand é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, que está presente nas plaquetas e no plasma sanguíneo, sendo sintetizada pelos megacariócitos e pelas células do endotélio. O FVW é armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos e das plaquetas, e nos corpos de Weibel-Palade (grânulos de armazenamento das células endoteliais que revestem o interior dos vasos sanguíneos e do coração) de onde é secretado ao plasma. No plasma, os multímeros de FVW são fragmentados por uma protease denominada ADAMTS13, que limita a formação do trombo plaquetário (BRASIL, 2008).

O FVW está envolvido na hemostasia primária, realizando importante papel na adesão de plaquetas ao subendotélio e na hemostasia secundária, como carregador do fator VIII no processo de coagulação. Suas principais funções são: ligar-se ao colágeno encontrado no subendotélio e nas plaquetas, ocasionando a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial; e ligar e transportar o fator VIII, protegendo-o da degradação proteolítica no plasma sanguíneo (TREVISANI, 2011).



Os níveis plasmáticos do Fator de Von Willebrand são influenciados tanto por fatores genéticos como por fatores ambientais. A combinação desses fatores determina a presença e a gravidade da Doença de Von Willebrand como também dificulta, em algumas situações, o diagnóstico da doença (BRASIL, 2008).

Dentre os fatores genéticos está à influência do grupo sanguíneo ABO, pois o grupo O apresenta, no plasma, valores de FVW inferiores aos dos grupos A, B e AB, ou seja, pessoas portadoras da DVW com tipo sanguíneo O tem manifestações hemorrágicas mais graves. No entanto, ainda não foi confirmado se o grupo ABO tem efeito específico na atividade do FVW. Outro fator é em relação aos grupos étnicos, pois foi constatado que os níveis do antígeno do FVW apresentam valores mais elevados em mulheres negras se comparado às caucasianas. Sabe-se também que polimorfismos na região promotora do gene do FVW podem alterar os níveis de expressão gênica (BRASIL, 2008).

Dentre os fatores ambientais, está a variação das concentrações plasmáticas de FVW conforme a idade, já que recém-nascidos apresentam grau mais elevado, atingindo o nível de FVW observado em adultos, somente aos 6 meses de vida e, na vida adulta, esse nível aumenta lentamente ao longo dos anos. Também foi verificado que a prática de exercícios físicos aumenta os níveis de FVW até as 10 primeiras horas após o exercício, retornando aos valores normais. Essas concentrações de FVW no plasma sanguíneo aumentam também com a gestação, com o uso de contraceptivos, com situações de estresse, através da punção venosa e por efeito do hipertireoidismo, e reduzindo-o significativamente (BRASIL, 2008).

### **1.2.1.1 Classificação da Doença de Von Willebrand**

Existem, aproximadamente, 21 subtipos diferentes da Doença de Von Willebrand, mas atualmente são classificadas, por Evan Sandler, em apenas sete subtipos: tipo 1 (parcial), tipo 2 (divido nos subtipos 2A, 2B, 2M e 2N) e tipo 3 (mais grave). Os tipos 1 e 3 são caracterizados por uma redução quantitativa proporcional das atividades funcionais e antigênicas do Fator de Von Willebrand. Já, o tipo 2 é distinguido por uma redução qualitativa, apresentando diminuição funcional mais acentuada do que a atividade antigênica (BRASIL, 2008).



---

---

O tipo I ocorre em aproximadamente 70% dos casos da Doença de Von Willebrand, é transmitido com caráter autossômico dominante, com expressividade gênica variável e a deficiência do FVW é leve, pois há redução de todos os multímeros com função preservada. Há vários tipos de mutação espalhadas por todo o gene, e os fatores FVW: Ag e FVIII:C encontram-se proporcionalmente reduzidos (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2012).

O tipo II ocorre em aproximadamente 25% dos casos de DVW, pode ser subdividido nos subtipos 2A, 2B, 2M e 2N, e é transmitida com caráter autossômico dominante ou recessivo, conforme o sítio funcional onde a anormalidade é encontrada. O subtipo 2A está associado a mutações do tipo “sem sentido” nos domínios A1 e A2, com alta expressividade gênica. Os multímeros de alto peso molecular sofrem proteólise antecipada levando a uma menor ligação do FVW à Gplb, ocasionando baixos níveis de sua atividade funcional. O subtipo 2B também está ligado a mutações do tipo “sem sentido” e com alta expressividade, porém estão localizadas apenas no domínio A1 do gene. No entanto, as mutações expressão “ganho de função”, pois o gene mutante tem grande afinidade Gplb, e assim, os multímeros de alto peso molecular são constantemente removidos da circulação. Para um diagnóstico diferencial entre os subtipos 2A e 2B, é necessário realizar o teste RIPA. No subtipo 2M as mutações ocorrem no domínio A1, são encontrados multímeros de todos os tamanhos, mas há baixa ligação do FVW à Gplb. Já no subtipo 2N, as mutações estão nos domínios D’ a D3 do gene, impedindo a ligação do fator VIII ao FVW, e a herança é recessiva. Normalmente, o fato de os pacientes hetero e homozigotos apresentarem níveis normais de FVW: Ag e FVW: RCo, e baixos níveis de FVIII, leva a um falso diagnóstico de hemofilia A (leve ou moderada) (BRASIL, 2008).

O tipo III, mais raro, ocorre em cerca de 5% dos casos de DVW, é transmitida com caráter autossômico recessivo. Nesse tipo, os níveis plasmáticos de FVIII:C são mínimos e os de FVW são praticamente indetectáveis. Alguns pacientes com esse tipo de DVW, após consecutivas infusões de concentrados do fator, podem desenvolver aloanticorpos (reagem com antígenos externos, não presentes nos eritrócitos dos pacientes) contra o FVW, assim, o paciente passa a deixar de responder a essas infusões, ocasionando reações anafiláticas. Apesar de o tipo III



---

---

ser a forma mais rara da doença, no Brasil ocorre o contrário, devido provavelmente ao subdiagnóstico da doença (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2012).

Existe também a Pseudodoença de Von Willebrand ou Doença de Von Willebrand tipo Plaquetário, que, na realidade, não é um tipo de DVW, pois não ocorre defeito na molécula do FVW, mas é uma doença plaquetária com mutações na Gplb, aumentando sua afinidade com os multímeros de alto peso molecular do FVW. A transmissão é autossômica dominante, com grande expressividade gênica e semelhante ao subtipo 2B da DVW (BRASIL, 2008).

### 1.2.1.2 Sintomas e diagnóstico

As manifestações hemorrágicas que definem a Doença de Von Willebrand são as equimoses (infiltração de sangue na malha dos tecidos), gengivite (hemorragia espontânea na gengiva) e epistaxe (hemorragia nasal). Nas mulheres, também pode ocorrer à menorragia (aumento da quantidade fisiológica do fluxo menstrual) podendo ser o único sintoma da doença no sexo feminino, no entanto, apenas 13% das mulheres que sofrem de menorragia apresentam a DVW (BRASIL, 2008).

Aumento de sangramentos após cirurgias e traumas, como uma extração dentária, pode ocorrer em todas as idades e ser o sintoma inicial para o descobrimento da doença. Os sintomas típicos de crianças é a equimose e a epistaxe, já com o decorrer da idade, há grande incidência de hemorragias gastrointestinais (BRASIL, 2008).

O diagnóstico da DVW é feito a partir do histórico pessoal e familiar de manifestações hemorrágicas, e de exames laboratoriais que comprovem um defeito no fator de Von Willebrand. O tempo de aparecimento do quadro de sangramentos é de grande importância, pois há possibilidade de ocorrer a DVW adquirida, que é secundária a doenças autoimunes e malignas (BRASIL, 2008).

O diagnóstico laboratorial da DVW é realizado através de testes de triagem, confirmatórios e especiais. Os exames mais utilizados para o diagnóstico são: os estudos funcionais do fator Von Willebrand através de sua atividade de cofator de ristocetina (FVW: RCo), o teste que avalia a função do Fator VIII e o teste imunológico para o FVW (FVW: Ag). A determinação do FVW: RCo é realizada com



---

---

a utilização de plasma diluído em diferentes concentrações e uma quantidade padrão de plaquetas e ristocetina; a determinação do FVW: Ag e do FVIII é feita através da técnica de ELISA, que utiliza anticorpos contra a proteína para definir sua quantidade no plasma. Também pode ser feita a análise multimérica da estrutura do FVW através da eletroforese em gel, que permite evidenciar a migração dos diversos multímeros do fator. O tempo de sangramento (TS) que avalia a integridade da função plaquetária e da parede vascular, e a contagem plaquetária, são também alguns dos testes realizados para o diagnóstico da DVW (BRASIL, 2008).

### **1.2.2 Carga Genética**

A doença de Von Willebrand, na maioria dos casos, é hereditária. É transmitida aos filhos (de qualquer um dos sexos) através dos genes de um dos pais. Os sintomas da DVW podem se diversificar muito em uma família. A doença pode ocorrer em decorrência de uma mudança espontânea do gene da DVW antes de o bebê nascer, e assim, não há evidência de histórico familiar de hemorragias (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2012).

Os tipos 1 e 2 da doença de Von Willebrand frequentemente são herdados por um padrão de dominância, o que significa que um pai que é portador da DVW tem 50% de chance de passar o gene da doença para cada um de seus filhos. Já o tipo 3 é geralmente herdado por um padrão recessivo, pois os filhos herdam o gene de ambos os progenitores, sendo que os filhos podem ser severamente afetados, mesmo que os pais possuam sintomas leves ou sejam assintomáticos (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2012).

### **1.2.3 Tratamento e cuidados**

A finalidade do tratamento da Doença de Von Willebrand é elevar as concentrações da proteína defeituosa no plasma, quando há evidências de sangramentos e antes de procedimentos operatórios. O tratamento consiste em corrigir a adesão e agregação plaquetária, e os baixos níveis de Fator VIII. A regulação do tempo de sangramento indica que ocorreu um tratamento apropriado para hemorragias mucosas e a elevação dos níveis de FVIII indicam um tratamento



---

---

eficiente em casos de sangramentos em tecidos moles e por procedimentos cirúrgicos (BRASIL, 2008).

A terapêutica para a DVW consiste na utilização de medidas locais, de desmopressina, na reposição com concentrado dos fatores FVW e FVIII e no uso de drogas auxiliares. As medidas locais incluem a compressão prolongada do local afetado por lesões menores, a prática do bochecho com agentes antifibrinolíticos em processos odontológicos e o uso de selante de fibrina em processos operatórios (BRASIL, 2008).

A desmopressina, similar sintético da vasopressina (hormônio antidiurético), eleva os níveis do FVW no plasma sanguíneo através da indução da secreção do conteúdo dos corpos de Walter-Palade e pode ser administrada por vias intravenosa, intranasal ou subcutânea. Geralmente a resposta ao teste da desmopressina é similar em uma mesma família. Entre 30 e 60 minutos após a aplicação da desmopressina, as concentrações de FVW e FVIII no plasma aumentam de três a cinco vezes. Os efeitos colaterais da utilização da desmopressina são a taquicardia, rubor facial, cefaleia e crises convulsivas secundárias à intoxicação hídrica, sendo contraindicada para pacientes hipertensos e com histórico de convulsões. Também é contraindicada no subtipo 2B da DVW e na pseudodoença de Von Willebrand, pois há risco de ocorrer plaquetopenia (redução do número de plaquetas no sangue) transitória. A desmopressina é mais eficaz em pacientes com o tipo 1 da DVW e, geralmente, não respondem a ela os pacientes com o tipo 3 da doença (BRASIL, 2008).

Pacientes que não respondem à desmopressina devem receber tratamento de reposição. A utilização de concentrados comerciais, que contém alta concentração de FVW e FVIII possibilita um aumento dos níveis desses fatores no plasma após serem aplicados. No entanto, a elevação dos níveis plasmáticos de FVIII a valores acima do normal pode levar à ocorrência de eventos tromboembólicos. Quando há hemorragias que não são controladas com aumento do tempo de sangramento, pode-se realizar a transfusão de plaquetas, depois da aplicação do concentrado de fator (BRASIL, 2008).

Dentre as drogas auxiliares que também podem ser utilizadas, estão as drogas antifibrinolíticas e as associações estrógeno-progesterona. Os antifibrinolíticos retardam a quebra de coágulos porque saturam os sítios ligantes de



---

---

fibrina encontrados no plasminogênio e assim, são eficientes para controlar hemorragias na mucosa oral, menorragias e epistaxes. A combinação estrógeno-progesterona eleva os níveis de FVW no plasma, sendo eficientes na redução da intensidade das menorragias em mulheres com DVW (BRASIL, 2008).

O AAS (Ácido Acetilsalicílico) e grande parte dos anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitados, pois podem dobrar o tempo de sangramento e agravar as hemorragias. Além disso, todos os pacientes devem ser vacinados contra hepatite A e hepatite B (BRASIL, 2008).

### **1.2.3.1 Tratamento durante gravidez e parto**

Nos tipos 1 e 2 da Doença de Von Willebrand, os níveis de Fator Von Willebrand e de Fator VIII, aumentam durante a décima semana de gravidez, podendo alcançar níveis normais. No entanto, nos dias que antecedem e até duas semanas depois do parto há uma rápida queda desses níveis, podendo ocasionar hemorragias (BRASIL, 2008).

As mulheres grávidas portadoras da DVW e de hemofilia, podem utilizar a desmopressina em qualquer período da gestação, e também como preparo para processos cirúrgicos. É recomendada para gestantes portadoras do tipo 3 da DVW a infusão de concentrado durante e após o parto (BRASIL, 2008).

## **2 METODOLOGIA**

Para a elaboração desse artigo, foram feitas, principalmente revisões bibliográficas de trabalhos, envolvendo os temas abordados para uma melhor compreensão do assunto. Além disso, também foi realizada como pesquisa de campo, visita ao Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão PR para o recolhimento de dados a respeito da incidência de casos na região correspondente a Oitava Regional de Saúde do Paraná, além de entrevistas com os profissionais responsáveis. Após a coleta das informações estas foram discutidas e apresentadas no tópico 3.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**



---

---

Em visita ao Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão, que atende também aos municípios vizinhos participantes da 8ª Regional de Saúde do Paraná, entrevistou-se a enfermeira chefe do local, Sra. Noeli Baldo Dorigoni e o médico Clínico Dr. Murilo Caregnatto, que informaram dados a respeito da incidência de coagulopatias hereditárias na região e sobre o tratamento oferecido pelo Hemonúcleo.

Dentre as deficiências de coagulação existentes, aquelas que são tratadas no Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão, a Hemofilia A e B e a doença de Von Willebrand, sendo esta a mais comum. Os pacientes portadores dessas doenças devem estar inseridos no Cadastro Nacional de Portadores de Coagulopatias Hereditárias para receberem o tratamento e os medicamentos ofertados pelo Núcleo de Hemoterapia. O diagnóstico das doenças é feito no centro coordenador – HEMEPAR, localizado em Curitiba, e encaminhado ao núcleo de tratamento mais próximo ao paciente. Através do cadastro, pacientes de todo o Brasil, que estão inseridos neste, tem direito ao tratamento em qualquer Hemonúcleo do país, em casos de viagens, por exemplo.

Quatorze casos de portadores de coagulopatias hereditárias recebem terapêutica em Francisco Beltrão, estes, distribuídos principalmente pelas cidades de Capanema, Planalto, Dois Vizinhos, Barracão e Francisco Beltrão. Há quatro casos de hemofilia A, seis casos de hemofilia B e quatro casos de Doença de Von Willebrand. Dentre os pacientes, há casos de Doença de Von Willebrand por casamento consanguíneo, casos de pessoas que receberam o diagnóstico errado, e por isso o tratamento não foi eficaz e também casos de vários membros de uma família acometidos pela hemofilia B.

Todos os pacientes cadastrados no Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias tem o direito a receber o fator correspondente, fornecidos pelo Ministério da Saúde, em ocasião de sangramentos é aplicado no próprio Hemonúcleo Regional. Os pacientes que não se sentem confortáveis em recorrer ao Hemonúcleo para receber aplicação do fator podem fazer através da dose domiciliar (DD), em que um ou mais frascos de concentrados de fator de coagulação são liberados aos pacientes, para serem aplicados em sua casa, em casos de hemorragia, através da autoaplicação do medicamento, mas para isso devem receber treinamento. A dose domiciliar permite o tratamento precoce das



---

---

hemorragias, diminuindo as complicações. A quantidade de fator utilizado é de acordo com o sangramento, que pode ser leve, moderado ou grave. (BRASIL, 2007).

Quando as hemorragias não são tratadas devidamente podem provocar sequelas. No Núcleo de Hemoterapia de Francisco Beltrão, há seis pacientes que possuem essas sequelas e são tratados como graves.

A transfusão de hemocomponentes e hemoderivados em pacientes com coagulopatias hereditárias podem transmitir infecções a eles, sendo que as mais comuns são as infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus das hepatites B e C e vírus linfotrófico humano (HTLV). Há alguns anos atrás, cerca de 50% dos pacientes, que recebiam tratamento no Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão, eram acometidos por essas infecções, principalmente pelo vírus da HIV. Dentre esses pacientes, o maior índice era em pacientes com hemofilia B. Hoje, felizmente, esse número já diminuiu muito devido aos fatores de coagulação, e os pacientes são tratados com concentrado de fatores liofilizados (produzidos artificialmente).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após as indicações feitas acima a respeito das duas coagulopatias hereditárias mais comuns, pode-se ter um conhecimento um pouco mais aprofundado sobre o assunto. Além dos tratamentos específicos para cada coagulopatia, há ainda os cuidados mais gerais que se aplicam à maioria dela, como, por exemplo, evitar o uso de medicamentos a base de Ácido Acetilsalicílico (AAS), pois esse medicamento inibe uma enzima que irá fazer a ativação plaquetária, prolongando o sangramento que, no caso de pacientes com doença no sangue, já é prejudicado.

Hoje, os pacientes portadores de enfermidades relacionadas ao sangue já podem levar uma vida normal. O avanço da medicina e as novas descobertas em termos de tratamento já permitem, desde que, com o cuidado necessário, os pacientes possam levar uma vida quase normal e ter uma expectativa de vida equivalente a de qualquer outra pessoa que não tenha esse tipo de doença.

A análise dos dados regionais de Francisco Beltrão, também nos mostra o avanço nas formas de tratamento. O surgimento do Cadastro Nacional de



Portadores de Coagulopatias Hereditárias permite o tratamento de qualidade em qualquer lugar do Brasil. Além dos pacientes já serem tratados com fatores liofinizados, o que consegue reduzir bastante o número de infecções virais como consequência do tratamento.

Ainda existem casos de diagnósticos errados, o que torna o tratamento inefetivo, mesmo que feito de forma correta, pois se estaria medicando outra doença e não a que a pessoa possui. Mas isso é algo que vem melhorando com o passar dos anos, e muitos avanços no sentido de diagnóstico e tratamento devem surgir.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos.** Brasília, 2009. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/genero/livros.htm>>. Acesso em: 19 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand.** Brasília, 2008a. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/genero/livros.htm>>. Acesso em: 19 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de dose domiciliar para tratamento das Coagulopatias Hereditárias.** Brasília, 2007. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/genero/livros.htm>>. Acesso em: 19 jun. 2013.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de tratamento das Coagulopatias Hereditárias.** Brasília, 2006. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/genero/livros.htm>>. Acesso em: 19 jun. 2013.

CAIO, Vânia Maria et al. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, p. 595-605, mai./jun. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v17n3/4642.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2013.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA. **Convivendo com a Hemofilia: manual de bolso.** Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/editora/produtos/livros/genero/livros.htm>>. Acesso em: 19 jun. 2013.



---

---

HEMOPHILIA, World Federation of. **About Bleeding Disorders:** von Willebrand Disease. Disponível em: <<http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=673>>. Acesso em: 01 jul. 2013.

TREVISANI, BRUNA. **Estudo da composição multimérica do fator de Von Willebrand plasmático e intraplaquetário em pacientes com hipertensão pulmonar.** Disponível em: [www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/43590/estudo-da-composicao-multimerica-do-fator-de-Von-Willebrand-plasmatico-e-intraplaquetario-em-pacientes-com-hipertensao-pulmonar](http://www.bv.fapesp.br/pt/bolsas/43590/estudo-da-composicao-multimerica-do-fator-de-Von-Willebrand-plasmatico-e-intraplaquetario-em-pacientes-com-hipertensao-pulmonar). Acesso em: 02 de julho de 2013.

VERGARA, Tânia R. C. **O que é Hemofilia.** Disponível em: <<http://www.ahrj.org.br/a-associacao/o-que-e-hemofilia/>>. Acesso em: 11 jul. 2013.

