

CENTRO UNIVERSITÁRIO TIRADENTES – UNIT
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANA PATRÍCIA SANTOS ASSUNÇÃO
ELSA DA ROCHA COSTA
EMANUELLA DA SILVA DANTAS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS COAGULOPATIAS
HEREDITÁRIAS NO ESTADO DE ALAGOAS NO PERÍODO
DE 2011 A 2015

MACEIÓ - AL
2017

ANA PATRÍCIA SANTOS ASSUNÇÃO

ELSA DA ROCHA COSTA

EMANUELLA DA SILVA DANTAS

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS COAGULOPATIAS
HEREDITÁRIAS NO ESTADO DE ALAGOAS NO PERÍODO
DE 2011 A 2015**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Centro Universitário Tiradentes – UNIT como requisito para obtenção do Grau de Bacharel no curso de Biomedicina. Sob a orientação do Professor Drº Rafael Vital dos Santos

Área de concentração: Hematologia Clínica.

MACEIÓ - AL

2017

ANA PATRÍCIA SANTOS ASSUNÇÃO
ELSA DA ROCHA COSTA
EMANUELLA DA SILVA DANTAS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS NO ESTADO DE ALAGOAS NO PERÍODO DE 2011 A 2015

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Centro Universitário Tiradentes – UNIT como requisito para obtenção do Grau de Bacharel no curso de Biomedicina. Sob a orientação do Profº Drº Rafael Vital dos Santos

Área de concentração: Hematologia Clínica.

Data da defesa: 22 de Novembro de 2017

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profº Drº Rafael Vital dos Santos
Orientador

Profº MSc. Wendell Alexandre Pinheiro de Almeida
Avaliador

Profº MSc. Cristhiano Sibaldo de Almeida
Avaliador

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS NO ESTADO DE ALAGOAS NO PERÍODO DE 2011 A 2015

Ana Patrícia Santos Assunção¹ Elsa da Rocha Costa¹ Emanuella da Silva Dantas¹
Rafael Vital dos Santos²

1-Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

2-Docente do Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

RESUMO

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas que têm como causa a deficiência de uma ou mais proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação sanguínea. Dentre elas, a doença von Willebrand e as hemofilias são as mais frequentes. Pacientes acometidos podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos. Geralmente são diagnosticadas nos primeiros meses de vida. Objetivou-se descrever a situação epidemiológica das principais coagulopatias hereditárias no estado de Alagoas no período de 2011 a 2015, a fim de elucidar sua importância como doença de notificação e associação a quadros debilitantes, baseando-se em seus aspectos clínicos, de diagnóstico e tratamento. Tratou-se de estudo de revisão de literatura com foco nos indicadores epidemiológicos, através dos boletins do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil publicados pelo Ministério da Saúde. Complementar ao presente estudo, realizou-se um processo de levantamento e análise de publicações pregressas a partir de busca ativa em base de dados de documentos eletrônicos. Constatou-se que, em Alagoas, a maior prevalência é da hemofilia A, seguida da hemofilia B, von Willebrand e por último, os demais transtornos hemorrágicos. Na média brasileira, a prevalência mais relevante é também de casos de hemofilia A, mas em seguida está a doença de von Willebrand, os demais transtornos hemorrágicos em sequência, e a hemofilia B em último lugar em número de casos diagnosticados no país. Entre os anos de 2011 e 2015, foram notificados no Brasil, 5.562 novos casos de coagulopatias hereditárias, um percentual de 32,60%, sendo 271 em Alagoas, com um percentual abaixo da média nacional: 20,40%.

Palavras chaves: Epidemiologia; Coagulopatias, Hemofilia A e B; von Willebrand.

ABSTRACT

The hereditary bleeding disorders are bleeding disorders that cause a deficiency of one or more plasma proteins (factors) of blood clotting. Among them, von Willebrand disease and the hemofilias are the most frequent. Patients may have bleeding of variable severity, spontaneous or post-traumatic. Are usually diagnosed in the first few months of life. Objective to describe the epidemiological situation of the main hereditary bleeding disorders in the State of Alagoas in the period of 2011 to 2015, in order to elucidate your importance as disease notification and debilitating frames Association, based on their clinical aspects, diagnosis and treatment. It was study of literature review focused on epidemiological indicators, through bulletins of the profile of Hereditary bleeding disorders in Brazil published by the Ministry of health. Complementary to the present study, there was a process of survey and analysis of previous publications from active search in the database of electronic documents. It was noted that, in Alagoas, the most prevalent is the Hemophilia A, hemophilia B, then von Willebrand disease and finally, other bleeding disorders. The average brazilian, the prevalence is also of cases of hemophilia A, but then is von Willebrand disease, other bleeding disorders in sequence, and hemophilia B in last place in the number of cases diagnosed in the country. Between 2011 and 2015, were reported in Brazil, 5,562 new cases of hereditary bleeding disorders, a percentage of 32.60% 271 in Alagoas, with a percentage below the national average: 20.40%.

Keywords: Epidemiology; Blood Coagulation Disorders; Hemophilia A and B; von Willebrand Diseases.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
2.1 Aspectos Gerais das Coagulopatias Hereditárias.....	9
3 METODOLOGIA.....	12
4 RESULTADOS	13
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1 INTRODUÇÃO

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas caracterizadas pela deficiência de um ou mais fatores da coagulação sanguínea e encontram-se presentes em todos os grupos étnicos e regiões geográficas. Das coagulopatias hereditárias, a doença von Willebrand e as hemofilias são as mais frequentes. De acordo com a Federação Mundial de Hemofilia, o Brasil apresenta a terceira maior população de pacientes com hemofilia, perdendo apenas para os Estados Unidos e China (Rezende et al., 2009).

O impacto nos indivíduos portadores afetam aspectos mórbidos e econômicos, pois necessitam constantemente de terapia de infusão dos concentrados plasmáticos do fator de coagulação deficiente que apresentam elevado custo, dificuldades para inserção no mercado de trabalho, dependendo da gravidade necessitam da presença de cuidadores, como também estão mais vulneráveis a apresentarem transtornos psicológicos, e ainda não se pode negligenciar os impactos indiretos na família dos portadores de doenças hemorrágicas (O'HARA et al., 2017). Além disso, mais de 90% dos eventos hemorrágicos envolvem hemartrose (sangramento intraarticular) que inicia nos primeiros anos de vida. Quando recorrente e não tratada, ou tratada de forma inadequada, a hemartrose resulta em dano permanente à cartilagem articular, levando a deformação nas cartilagens e incapacitando o indivíduo na segunda década de vida (FERREIRA et al., 2014).

Na constituição brasileira do ano de 1988 e na Lei Orgânica de Saúde, n.º 8.080/1990 está garantido o acesso às ações e serviços de saúde a todos e de forma igualitária, não sendo exceção os pacientes com coagulopatias hereditárias. Como ainda não há cura, os pacientes acometidos necessitam fazer uso frequente de hemocomponentes e/ou hemoderivados (BRASIL, 2014; FABIÃO, 2013; PIO et al., 2009). Os hemoderivados são medicamentos distribuídos exclusivamente pelo sistema único de saúde (SUS) através do Ministério da Saúde (MS) que centraliza todo o atendimento aos pacientes com coagulopatias no Brasil (BRASIL, 2012).

Devido ao gasto público, tornou-se obrigatória a produção de informações relacionadas à população beneficiada e assim, podem ser adotadas novas ações, cálculo orçamentário e monitoramento que contribuam para o tratamento e a

melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas por essas patologias (BRASIL, 2008).

Neste racional, uma das primeiras ações do sistema público de saúde brasileiro foi desenvolver um registro nacional de pacientes com coagulopatia hereditária. A manutenção de um registro atualizado de pacientes tornou-se crucial para a obtenção de informações epidemiológicas, definição do padrão da história natural da doença, promover planejamento de ações, desenvolvimento de pesquisas, gerenciamento de programas de tratamento e avaliar o uso efetivo dos recursos, especialmente quando uma quantidade substancial de recursos públicos são gastos no tratamento de doença de prevalência (FERREIRA et al., 2014; FONTES et al., 2003).

A Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Ministério da Saúde do Brasil vem, desde 2008, promovendo qualificação da gestão da informação nas áreas da Hemoterapia e da Hematologia. Nos últimos quatro anos, o avanço conquistado na gestão da informação da Hematologia focou no aprimoramento dos dados e das informações referentes ao Programa de Atenção às Pessoas com Hemofilia e outras Doenças Hemorrágicas Hereditárias (BRASIL, 2010).

Diante deste contexto, foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde e implantado em janeiro de 2009, em todo o território nacional, com grande adesão e apoio dos Centros de Tratamento de Hemofilia, o sistema informatizado Hemovida Web, inovação na área de gestão da informação que vem contribuindo significativamente para a qualificação do Programa de Atenção as Pessoas com Hemofilia e outras Doenças Hemorrágicas Hereditárias (BRASIL, 2012).

Num contexto mais amplo, o objetivo de melhorar a gestão do programa está pautado na necessidade de gerenciar melhor a utilização do valor expressivo de recursos financeiros públicos utilizados no tratamento, sendo necessária a manutenção de um registro atualizado dos pacientes com coagulopatias. Tal registro deve conter dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos indivíduos acometidos, assim como dados de prevalência e complicações das doenças, além de informações sobre o tratamento (BRASIL, 2012).

A vigilância epidemiológica é fundamental para o contexto coletivo das coagulopatias na população em geral, minimizando complicações relacionadas ao tratamento, em especial as reações adversas à infusão, as infecções potencialmente

transmitidas por hemoderivados e o desenvolvimento de inibidores. Além disso, é de suma importância a informação detalhada sobre o uso dos pró-coagulantes, o que inclui dados sobre o consumo de concentrados de fator de coagulação e de outros medicamentos utilizados pelos pacientes (FERREIRA et al., 2014).

Estudos que utilizam a base de dados publicados do Ministério da saúde fazendo recortes pontuais de informações de uma determinada população, período e local revelam o contexto de ocorrência dos parâmetros que regulam a existência da doença como também o seu perfil epidemiológico, possibilitando a produção de estratégias e planos de ações em saúde para o controle da enfermidade.

O objetivo do presente trabalho foi descrever o padrão epidemiológico das principais coagulopatias hereditárias no estado de Alagoas no período de 2011 a 2015, através das bases de dados do Ministério da Saúde.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASPECTOS GERAIS DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Entre as coagulopatias hereditárias, as mais comuns são a hemofilia e a doença de von Willebrand (DVW) (BRASIL, 2006).

A hemofilia tipo “A” tem caráter genético do tipo recessivo, ocasionada por um defeito no gene do braço longo do cromossomo X, sendo mais comumente a homens por apresentar somente um alelo do fator VIII, enquanto as mulheres apresentam dois alelos, se um desses alelos sofrer mutações ela poderá ser portadora da doença com 50% de probabilidade de transmitir para seus filhos na gestação, porque o outro alelo se encontrará saudável. Diferentemente do homem, que será condicionado a ocorrência da manifestação da doença (PIO et al., 2009).

O fator VIII é ativado na presença da trombina que se liga a membrana plaquetária juntamente com o fator IX ativado, formando o complexo que ativa o fator X. Todavia, nesse caso não ocorrerá a ativação do fator X por causa da diminuição ou da ausência dos fatores que formam o complexo de sua ativação, consequentemente interrompendo a formação da cascata de coagulação (JUSTINO, 2015). Cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com hemofilia A não possuem história familiar prévia da doença devido a ocorrência de mutações espontâneas que podem acontecer.

A hemofilia B é uma doença hemorrágica ocasionada por um defeito no gene que codifica o fator IX da cascata de coagulação. Se tratando do fator IX ele tem uma função indispensável na cascata, responsável pela transformação da protrombina em trombina onde essa trombina irá converter o fibrinogênio em fibrina dando em seqüência a formação do coágulo. Um paciente que é diagnosticado com hemofilia B terá uma redução ou ausência do fator IX na corrente sanguínea ocasionando possíveis hemorragias pela diminuição da atividade desse fator. A prevalência é de 1 em cada 25.000 à 30.000 homens (PANTOJA, 2014).

De acordo com o banco de dados online *The Haemophilia B Mutation Database*, existem 1.094 mutações descritas que resultam em hemofilia B nas formas grave, moderada ou leve. Quase a metade (42,9%) dessas mutações estão associadas à forma grave da doença, 23,3% à forma moderada, 15,9% à forma

leve. No Brasil, existem 61 casos registrados nesse banco de dados, representando 1,6% do total de casos descritos. Nos últimos 5 anos, no mundo foram publicados oito artigos referentes a mutações em pacientes com hemofilia B, enquanto que no Brasil foi publicado apenas um artigo (PANTOJA, 2014).

A doença de von Willebrand tem origem genética congênita na qual transmite um caráter autossômico dominante, resultando mutações no gene que codifica o fator de von Willebrand (FVW) localizado no braço curto do cromossomo 12. A doença consiste em distúrbios hemorrágicos resultando em defeito quantitativo ou qualitativo. Em alguns casos pode ser adquirida de forma secundária a doença maligna e autoimune (CARVALHO et al., 2013).

O FVW está envolvido na hemostasia primária na função de adesão de plaquetas ao subendotélio e na hemostasia secundária ele exerce a função de carregador do fator VIII no processo de coagulação. Suas principais funções são: se ligar ao colágeno encontrado no subendotélio, ligar e transportar o fator VIII, e protegê-lo da degradação no plasma sanguíneo. Existem mais de 21 subtipos diversificados da DVW (CARVALHO et al., 2013).

O diagnóstico é realizado através da história familiar do paciente, das manifestações clínicas, tempo do quadro de sangramentos do paciente na qual é de grande relevância, pois há possibilidades de ocorrer a doença de von Willebrand. Os exames utilizados para o diagnóstico são: estudos funcionais do FVW, teste que avalia a atividade do fator VIII e o teste imunológico para o FVWag 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 (CARVALHO et al., 2013).

A doença de von Willebrand é passada por via genética, sendo os sintomas apresentados de forma diversificada. Podem decorrer também, mudanças espontâneas dos genes antes do nascimento, e assim, não há evidência de histórico familiar de hemorragias. O tipo 1 e 2 da doença de VW são de padrão dominante, o que significa que o pai é portador e tem 50% de chances de transmitir o gene da doença para seus filhos, o tipo três é de origem recessiva, os filhos herdam o gene de ambos progenitores podendo ser afetados consequentemente, mesmos os pais sendo assintomáticos. Pacientes que tem DVW são tratados através da reposição da proteína defeituosa no plasma, quando o paciente se encontra com evidências de sangramentos e antes de procedimentos operatórios, consiste também em corrigir a adesão e agregação plaquetária. A regulação do tempo de sangramento indica que

o tratamento está sendo satisfatório para hemorragias mucosas e a elevação dos níveis do fator VIII indica um tratamento eficiente (CARVALHO et al., 2013).

As coagulopatias hereditárias raras (CHR) são ocasionadas pelas seguintes alterações: fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, X, XI, XIII, deficiência combinada de fatores dependentes da vitamina K e deficiência combinada dos fatores V e VIII. A transmissão ocorre como herança autossômica recessiva, com exceção da disfibrinogenemia, que também pode ser transmitida como autossômica dominante. A Federação Mundial de Hemofilia em 2012, publicou, que no Brasil existem cerca de 920 pacientes com CHR. Destes, 57% apresentam deficiência de FVII, corroborando dados da literatura que revelam ser a mais comum (BRASIL, 2017).

O diagnóstico das hemofilias A e B está correlacionado com os testes de triagem TP (Tempo de Protrombina), TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada) e determinação do FVIII e/ou FIX. Após ser identificado o tipo da hemofilia, é necessário investigar o desenvolvimento do inibidor neutralizante da função coagulante do fator, através do método quantitativo de inibidor, que é responsável para verificar se o paciente desenvolveu algum anticorpo de função inibitória do fator de coagulação. É importante ser realizado semestralmente, podendo ser de baixa ou alta resposta (BRASIL, 2016).

A investigação diagnóstica das CHR, consiste na história familiar do paciente e nos exames laboratoriais (TP, TTPA, TT), nas provas funcionais, nas provas imunológicas e nas biológicas (BRASIL, 2017).

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com foco nos indicadores epidemiológicos das coagulopatias no estado de Alagoas, referente aos anos 2011 a 2015, publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil através dos boletins do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil.

Os informativos dos Perfis das Coagulopatias Hereditárias no Brasil publicados quase que anualmente, tem como fonte o sistema Hemovida Web Coagulopatias. Assim, esta publicação introduz novas informações decorrentes do avanço estabelecido a partir da implantação do sistema eletrônico de coleta de dados, composto por um aplicativo web e por um banco de dados relacional, que armazena de forma sistemática todas essas informações, sendo alimentado por dados inseridos diretamente pelos CTH (Centro de Tratamento de Hemofilia) do Sistema Único de Saúde (SUS).

Complementar ao presente estudo, foi realizada a busca dos dados nas bases de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), em português, espanhol e inglês, por meio das palavras chaves: “epidemiologia”, “coagulopatias”, “hemofilia A e B” e “von Willebrand” combinados entre si. Foram usados também livros-textos recentes, considerando a relevância e o valor informativo do material e alguns artigos-chave selecionados a partir de citações em outros artigos nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram os artigos com abordagem de outros temas que não compreendessem ao perfil do estudo, assim como textos publicados fora do período determinado.

4 RESULTADOS

No Brasil, a ocorrência de coagulopatias nos anos de 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015 foi de 17.370, 18.552, 19.751, 21.066, 22.932, respectivamente (Gráfico 01). O MS não disponibilizou o tamanho da população avaliada no momento do diagnóstico a cada ano, sendo um fator limitante para identificar o real crescimento no número de casos, ao decorrer dos últimos 5 anos, uma vez que a população também cresceu no período avaliado.

No gráfico 02, é revelado o perfil das coagulopatias hereditárias no estado de Alagoas nos anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, sendo o número total de pacientes 225, 237, 253 e 271 respectivamente. Adicionalmente, foi verificado que 74,31% correspondem à hemofilia A; 14,62% à hemofilia B; 6,58% à doença de von Willebrand e 4,49% a outras coagulopatias hereditárias na média geral dos 4 anos avaliados. O Ministério da Saúde não divulgou os dados por região do ano de 2011.

Outra informação disponibilizada pelo MS é a distribuição das coagulopatias por faixa etária, revelando que a maior prevalência de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil, ocorre em pessoas dos 20–29 anos de idade em todos os anos analisados. As publicações revelam também que ainda há registros incompletos no sistema, pois alguns pacientes não tiveram a idade informada, demonstrando que existe incompletude dos dados no cadastro de pacientes.

Complementarmente, também foram publicados os diversos tipos de coagulopatias hereditárias em relação ao gênero, onde a média de 71,06% é dos pacientes do gênero masculino e 28,94% do gênero feminino no período de 2012 a 2015, sendo a hemofilia A, a coagulopatia que acomete majoritariamente indivíduos do sexo masculino e a doença de von Willebrand indivíduos do sexo feminino. As variáveis portadora de hemofilia A e portadora de hemofilia B foram incorporadas à lista de diagnósticos do sistema, permitindo, uma discriminação do diagnóstico de hemofilia em mulher, ou da condição de portadora (BRASIL, 2017). O Ministério da Saúde não divulgou os dados por gênero do ano de 2011.

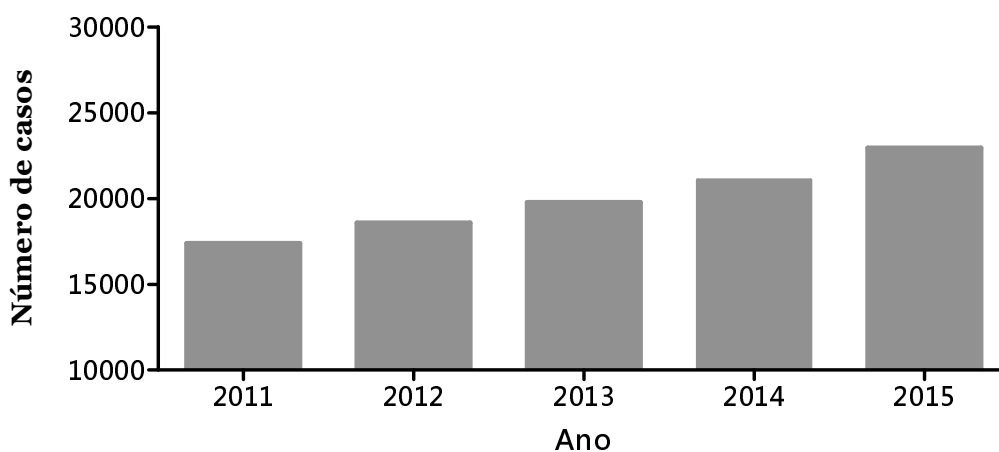


Gráfico 01: Prevalência geral das Coagulopatias Hereditárias por diagnóstico no Brasil, no período de 2011 a 2015.

Fonte: Ministério da Saúde, Coordenação - Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias.

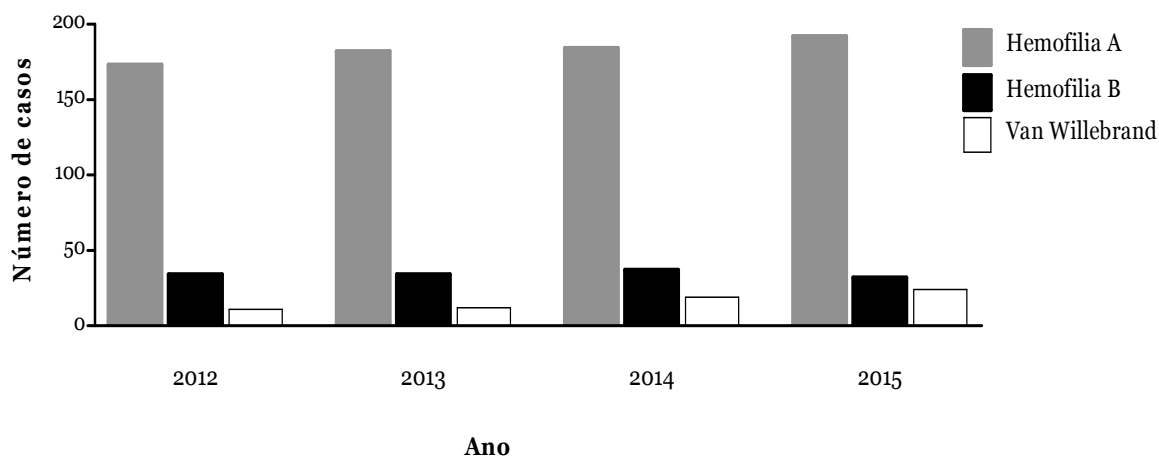


Gráfico 02: Distribuição da prevalência das coagulopatias hereditárias por diagnóstico no Estado de Alagoas, Brasil, no período de 2012 a 2015.

Fonte: Ministério da Saúde, Coordenação - Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias.

O gráfico 03 apresenta a distribuição percentual das coagulopatias hereditárias por diagnóstico, segundo as regiões geográficas do Brasil entre os anos de 2012 e 2015. Nos últimos 4 anos, a Região Sudeste concentra uma média de 47,9% dos casos de coagulopatias do Brasil, seguida pela Região Nordeste com 21%, Sul 17,84%, Centro-Oeste 6,73% e Norte 6,53%. O Ministério da Saúde não divulgou os dados por regiões geográficas do ano de 2011.

Em relação ao nordeste, Alagoas em 2012, 2013, 2014 e 2015, registrou 225, 237, 253 e 271 pacientes com coagulopatia hereditária e demais transtornos hemorrágicos, ficando em 7º lugar em número de casos nos anos de 2012 e 2013, e em 8º lugar nos anos de 2014 e 2015. Pernambuco se manteve em 1º lugar nos anos analisados, já o estado de Sergipe, sempre em 9º e último lugar em casos de pacientes com coagulopatia hereditária no Nordeste.

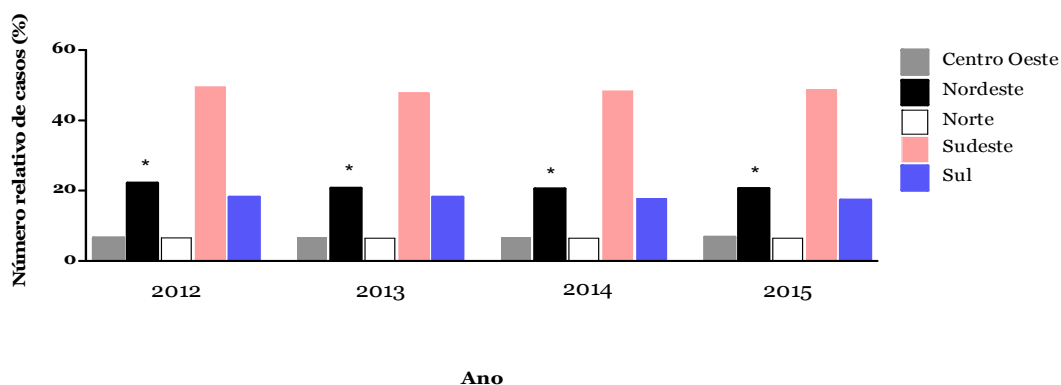


Gráfico 03: Distribuição da prevalência das coagulopatias hereditárias por regiões no Brasil, no período de 2012 a 2015.

Fonte: Ministério da Saúde, Coordenacao-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em Alagoas, a maior prevalência é da hemofilia A, seguido da hemofilia B, von Willebrand e por último, os demais transtornos hemorrágicos, diferentemente dos dados da média brasileira sendo a prevalência mais relevante é de casos de hemofilia A, mas em seguida está a doença de von Willebrand, os demais transtornos hemorrágicos em sequência e a hemofilia B em último lugar em número de casos diagnosticados de coagulopatias hereditárias no país.

Entre os anos de 2011 e 2015, foram notificados no Brasil, 5.562 novos casos de coagulopatias hereditárias, um percentual de 32,60%, sendo 271 em Alagoas, com um percentual abaixo da média nacional: 20,40%.

Diante do exposto, enfatiza-se a importância da correta e completa notificação por parte dos órgãos envolvidos no diagnóstico e tratamento das coagulopatias hereditárias, para contribuir com uma melhor qualidade de vida dos pacientes acometidos, uma vez que o governo depende de dados para o envio de verbas e hemoderivados para os centros de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLTON - MAGGS P HB, PATH FRC. **Hemofilia C.Medscap**; 24 de agosto 2017, <<https://emedicine.medscape.com/article/955690-overview>> acesso: 13 de agosto 2017.

BRASIL, Federação Brasileira de Hemofilia. **Centros de Tratamentos de Hemofilia no Brasil**. <<http://www.hemofiliabrasil.org.br/hemofilia/centros-de-tratamento-em-hemofilia/>>. Acesso em: 02 nov. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2009-2010**. Brasília, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2011-2012**. Brasília, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2013**. Brasília, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2014**. Brasília, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2015**. Brasília, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. 1º ed. Brasília 2016, cap.9 pág. 73-101.
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaquetopatias.pdf>. Acesso em: 30 out. 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de tratamento das Coagulopatias Hereditárias**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. 1º ed. Brasília 2006, introdução pág. 7-76.
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1132_M.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2017.

CARVALHO, S, T. FAGUNDES, A, T. ARRUDA, G. FOLLADOR, C, A, F. **Coagulopatias hereditárias: Hemofilia e doença de von Willebrand que incidem na região de abrangência do 8º regional de saúde**. II congresso nacional de pesquisa em ciências sociais aplicadas – CONAPE Francisco Beltrão/PR. 2013.
<http://cacphp.unioeste.br/eventos/conape/anais/ii_conape/Arquivos/medicina/Artigo15_9.pdf> acesso em: 28 out 2017.

FABIAO M; **Importância do quadro hematológico na prática clínica**. Faculdade Odontológica de Piracicaba; Universidade Estadual de Campinas – Piracicaba, SP 2013. <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/>>. Acesso em: 22 jun. 2017.

JUSTINO L Clara. **O Diagnóstico Em Face Profilaxia Em Pacientes Hemofílicos**, Patos de Minas- MG. 2015. < <http://www.hemofiliabrasil.org.br/noticia/artigo-o-diagnostico-em-face-da-profilaxia-em-pacientes-hemofilicos/>> acesso em 02 nov.2017.

O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. **O custo da hemofilia grave na Europa: o estudo CHES**. Net,Orphanet J Rare Dis. 2017 May 31. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28569181>>. Acesso em: 06 ago. 2017.

PANTOJA, Anderson Guimarães. **Caracterização molecular das mutações em pacientes com hemofilia B**. Porto Alegre, abril de 2014

PIO F S, OLIVEIRA D C G, RESENDE M; **As bases moleculares da hemofilia A**. Revista da Associação médica brasileira, Vol.55 N°2, São Paulo 2009. <<http://ex.doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029>>. Acesso em: 24 set 2017.

RESENDE SM, PINHEIRO K, CARAN C, GENOVEZ G. **Barca D.Registry Oficial Inherited Coagulopathies Em Brasil**. Ferst Report; Haemophilia 2009 , 15(1) pág.142-149.

SAÚDE, da Portal. **Coagulopatias Hereditárias**. <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/955-sas-raiz/dahu-raiz/sangue-e-hemoderivados/l2-sangue-e-hemoderivados/13327-coagulopatias-hereditarias>> acesso: 12 de novembro 2017.