

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**PRINCIPAIS ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS HEREDITÁRIAS EM CÃES -
REVISÃO DE LITERATURA**

ANA LAURA CAMPOS DE PIERI
ESTHER DE PAIVA CAMARGO
MARCOS VINÍCIUS TONELINO DE ARAÚJO

ORIENTADOR/PROFESSOR: Jandra Pacheco dos Santos

GOIÂNIA – GOIÁS
Dezembro/2025

PRINCIPAIS ANORMALIDADES HEMOSTÁTICAS HEREDITÁRIAS EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA

Ana Laura Campos de Pieri¹

Esther de Paiva Camargo²

Marcos Vinícius Tonelino de Araújo³

Jandra Pacheco dos Santos⁴

Resumo: A hemostasia é um processo fisiológico essencial responsável por manter o equilíbrio entre a coagulação e a fluidez do sangue, assegurando a integridade vascular e prevenindo hemorragias ou trombozes espontâneas. Esse mecanismo envolve a interação coordenada entre o endotélio, plaquetas, fatores plasmáticos e o sistema fibrinolítico, que atuam na formação e posterior remoção do coágulo após o reparo tecidual. Alterações em qualquer uma dessas etapas pode resultar em distúrbios hemorrágicos, como as hemofilias A e B e a doença de *von Willebrand*, consideradas as principais coagulopatias hereditárias de relevância clínica em cães. As hemofilias, ligadas ao cromossomo X, resultam de deficiências nos fatores VIII e IX, respectivamente, comprometendo a via intrínseca da cascata de coagulação. Clinicamente, manifestam-se por hemorragias prolongadas, hematomas, epistaxe e hemartroses. O diagnóstico é baseado em testes de triagem, como o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), e confirmado pela dosagem específica dos fatores plasmáticos. O tratamento é realizado por meio da reposição com plasma fresco congelado ou crioprecipitado, sendo o prognóstico reservado nos casos graves. A prevenção depende da identificação de portadores e do controle genético das linhagens reprodutivas. Já a doença de *von Willebrand* caracteriza-se por deficiência quantitativa ou funcional do Fator de *von Willebrand*, fundamental para a adesão plaquetária e estabilidade do fator VIII. O diagnóstico é confirmado pelo ensaio do antígeno FvW:Ag, e o tratamento inclui a infusão de crioprecipitado e o uso de desmopressina nos casos leves. A compreensão detalhada da hemostasia e de suas alterações hereditárias é fundamental para o diagnóstico preciso e o manejo terapêutico eficaz, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida e prognóstico dos animais afetados.

Palavras-chave: Diagnóstico laboratorial. Distúrbios de coagulação. Hemofilia. Hemostasia. Tratamento.

MAIN HEREDITARY HEMOSTATIC ABNORMALITIES IN DOGS - LITERATURE REVIEW

Abstract: Hemostasis is an essential physiological process responsible for maintaining the balance between blood coagulation and fluidity, ensuring vascular integrity and preventing spontaneous hemorrhage or thrombosis. This mechanism involves the coordinated interaction of the endothelium, platelets, plasma factors, and the fibrinolytic system, which act in the formation and subsequent removal of the clot after tissue repair. Alterations in any of these stages may result in hemorrhagic disorders, such as hemophilia A and B and von Willebrand disease, which are the main hereditary coagulopathies of clinical relevance in dogs. Hemophilias, X-linked disorders, result from deficiencies in factors VIII and IX, respectively, compromising the intrinsic pathway of the coagulation cascade. Clinically, they manifest as prolonged bleeding, hematomas, epistaxis, and hemarthrosis. Diagnosis is based on screening tests, such as the Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), and confirmed by the specific measurement of plasma factor activity. Treatment is performed through replacement therapy with fresh frozen plasma or cryoprecipitate, with the prognosis being reserved in severe cases. Prevention depends on the identification of carriers and genetic control of breeding lines. von Willebrand disease, on the other hand, is characterized by a quantitative or functional deficiency of von Willebrand factor, which is essential for platelet adhesion and factor VIII stabilization. Diagnosis is confirmed by the von Willebrand factor antigen assay (vWF:Ag), and treatment includes cryoprecipitate infusion and desmopressin administration in mild cases. A

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7373301696063594>. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4817-5817>. E-mail: ana_laura_campos@hotmail.com.

² Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4319520276831038>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-7166-6730>. E-mail: esthercamargovet@gmail.com

³ Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Lattes: <https://lattes.cnpq.br/8352252031437638>. Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-0688-2205>. E-mail: mvtaraujo19@gmail.com.

⁴ Professora Adjunta do Centro Universitário de Goiás – UNIGOIÁS. Doutora em Ciência Animal pela Universidade Federal de Uberlândia. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0477214481913218> Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6922-2662>. E-mail: jandra.santos@unigoias.com.br.

detailed understanding of hemostasis and its hereditary alterations is essential for accurate diagnosis and effective therapeutic management, contributing to improving the quality of life and prognosis of affected animals.

Keywords: Laboratory diagnosis. Coagulation disorders. Hemophilia. Hemostasis. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A hemostasia é um processo fisiológico essencial para a manutenção da integridade vascular, evitando perdas sanguíneas excessivas e permitindo a reparação tecidual. Esse mecanismo depende da interação coordenada entre o endotélio, as plaquetas e os fatores plasmáticos de coagulação, que atuam de forma sequencial na formação e estabilização do coágulo de fibrina (Webster, 2017; Brooks e Catalfamo, 2013). A resposta hemostática é dividida em hemostasia primária, que envolve a adesão e agregação plaquetária, hemostasia secundária, caracterizada pela ativação da cascata de coagulação e formação da fibrina, e a fibrinólise (Mischke, 2014).

Alterações estruturais ou funcionais em qualquer um desses componentes pode resultar em distúrbios hemorrágicos, adquiridos ou hereditários, que comprometem a função hemostática e podem representar risco à vida do animal. Entre os distúrbios de origem genética, as coagulopatias hereditárias se destacam por comprometer proteínas fundamentais da coagulação, tendo importância clínica na medicina veterinária, sobretudo na espécie canina (Barr e McMichael, 2012).

Dentre essas enfermidades, a Doença de *von Willebrand* (DvW) e as Hemofilias A e B são as mais frequentemente descritas, sendo responsáveis pela maioria dos distúrbios congênitos da hemostasia em cães (Boudreaux, 2008; Mansell, 2000). A DvW é a anormalidade hemostática hereditária mais comum e resulta de deficiência quantitativa ou qualitativa do Fator de *von Willebrand* (FvW), proteína essencial para a adesão plaquetária e para a estabilização do Fator VIII. Essa deficiência leva a manifestações hemorrágicas de hemostasia primária, como epistaxe, gengivorragia, hematúria e sangramentos prolongados após traumas (Brooks e Catalfamo, 2022; Stokol, 2012).

As hemofilias A e B, por sua vez, são doenças hereditárias recessivas ligadas ao cromossomo X, causadas pela deficiência dos fatores VIII (FVIII) e IX (FIX), respectivamente. Afetam principalmente cães machos, enquanto as fêmeas heterozigotas atuam como portadoras assintomáticas. Clinicamente, manifestam-se por episódios hemorrágicos espontâneos, hemartroses, hematomas e hemorragias internas de gravidade variável (Dalmolin *et al.*, 2013; Kuder *et al.*, 2021; Maurissens, 2018).

O diagnóstico dessas enfermidades é realizado por meio de testes laboratoriais específicos, como o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), Tempo de Protrombina

(TP) e a mensuração da atividade dos fatores de coagulação, complementados por exames genéticos que identificam mutações nos genes FVIII e FIX (Kuder *et al.*, 2021). O tratamento é baseado na reposição dos fatores deficientes por meio da transfusão de Plasma Fresco Congelado (PFC) ou crioprecipitado, terapias eficazes para o controle das hemorragias (De Oliveira *et al.*, 2024; Medeiros, 2024). Apesar disso, o prognóstico é reservado, e o manejo reprodutivo responsável é essencial para prevenir a disseminação genética dessas doenças (Maurissens, 2018).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo revisar as principais anormalidades hemostáticas hereditárias em cães, com ênfase na Doença de *von Willebrand* e nas hemofilias A e B, abordando seus aspectos etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos e terapêuticos, a fim de contribuir para o aprimoramento do diagnóstico e manejo clínico dessas enfermidades na medicina veterinária.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa e descritiva, desenvolvida por meio de uma revisão de literatura acerca das anormalidades hemostáticas hereditárias em cães. A pesquisa baseou-se na análise de publicações científicas disponíveis em bases de dados amplamente reconhecidas, incluindo *PubMed*, *SciELO* e *Google Acadêmico*.

Para a busca dos materiais, foram utilizados termos-chave em português e inglês, tais como “coagulopatias hereditárias em cães”, “distúrbios de coagulação”, “hemofilia canina” e “doença de *von Willebrand* em cães”. Devido à escassez de relatos específicos sobre as anormalidades hemostáticas hereditárias em cães, a pesquisa também incluiu publicações de áreas correlatas, como hematologia humana e comparada, a fim de ampliar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e das abordagens diagnósticas. O recorte temporal adotado compreendeu o período de 2000 a 2024, abrangendo estudos originais, revisões sistemáticas e livros de referência que contribuíram para o embasamento teórico e científico do trabalho.

Foram adotados como critérios de inclusão os estudos revisados por pares e aqueles que abordavam, de forma direta, as anormalidades hemostáticas hereditárias em cães. Foram excluídos os trabalhos que tratavam exclusivamente de outras espécies, como felinos, e os artigos que não apresentavam relação com o escopo da pesquisa.

A seleção dos estudos foi conduzida em três etapas sequenciais: leitura dos títulos, análise dos resumos e leitura integral dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Na base *PubMed*, foram identificados 63 estudos, enquanto na busca generalista do *Google Acadêmico*, utilizando o termo “coagulopatias hereditárias em cães”, foram encontrados 645

artigos. Após a triagem e análise crítica, 41 publicações foram selecionadas para compor a base bibliográfica final.

Os dados obtidos foram organizados e sistematizados de modo a oferecer uma síntese abrangente e atualizada sobre os distúrbios hemostáticos hereditários em cães, destacando a importância do tema para a medicina veterinária, bem como as principais abordagens diagnósticas e terapêuticas relacionadas a essas condições.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 HEMOSTASIA

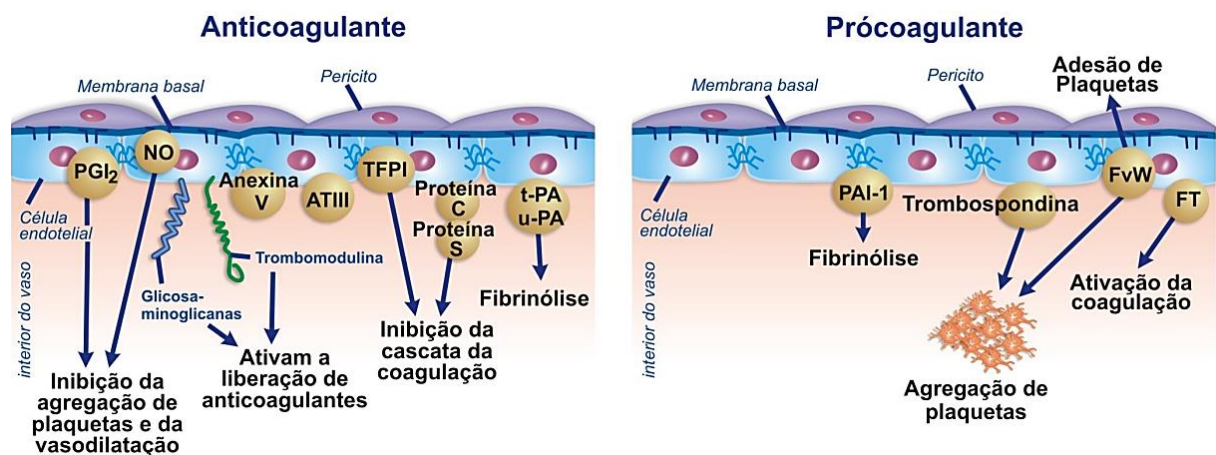
A hemostasia é um mecanismo fisiológico essencial que equilibra a coagulação e a dissolução dos coágulos sanguíneos, garantindo a integridade vascular (Thrall, 2014). Esse mecanismo resulta de interações complexas entre os vasos sanguíneos, as plaquetas, as proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico, que atuam de forma coordenada para promover a formação do coágulo e, posteriormente, sua dissolução após o reparo da lesão vascular (Rodrigues *et al.*, 2012). Dessa forma, a hemostasia fisiológica tem papel fundamental na prevenção de hemorragias e trombozes espontâneas, assegurando o funcionamento adequado da circulação (Weiss *et al.*, 2010).

A hemostasia fisiológica caracteriza-se por uma resposta localizada e controlada, limitada ao sítio da lesão vascular e regulada por mecanismos que inibem a propagação do coágulo (Hoffman e Monroe, 2001). Após o reparo tecidual, o sistema fibrinolítico é ativado para dissolver o coágulo, restaurando o fluxo sanguíneo normal (Tizard, 2018). Por outro lado, a hemostasia patológica ocorre quando há desequilíbrio nos mecanismos de coagulação, resultando em formação inadequada ou excessiva de coágulos. Esse processo pode levar à trombose, quando o coágulo se forma dentro dos vasos sem necessidade fisiológica, ou à hemorragia, quando há falhas na formação do tampão hemostático (Hall e Hall, 2021). Segundo Weiss *et al.* (2010), essas alterações representam desajustes entre os sistemas pró-coagulantes e anticoagulantes, comprometendo a homeostase vascular e podendo culminar em distúrbios clínicos graves.

O sistema hemostático é composto por uma rede complexa e interdependente de elementos celulares e plasmáticos que atuam de forma coordenada para manter o equilíbrio entre a coagulação e a fluidez do sangue. Dentre os componentes do sistema hemostático tem-se o endotélio vascular, as plaquetas, as micropartículas e os fatores plasmáticos pró-coagulantes (Rodrigues *et al.*, 2012).

O endotélio vascular, localizado entre o lúmen e a parede dos vasos sanguíneos, desempenha papel essencial na manutenção da homeostase vascular, regulando o tônus dos vasos e os mecanismos de coagulação (Hall e Hall, 2021). Em condições fisiológicas, apresenta propriedades anticoagulantes e vasodilatadoras, promovidas pela liberação de substâncias como heparan sulfato, prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico (NO) e ectonucleotidases, que mantêm o sangue fluido e inibem a ativação plaquetária (Junqueira e Carneiro, 2023; Tizard, 2018). Em contrapartida, diante de uma lesão vascular, o endotélio sofre modificação funcional, passando a expressar fatores pró-coagulantes, como endotelina-1, fator tecidual (FT) e Fator de *von Willebrand* (FvW), que promovem a vasoconstrição e a formação do tampão hemostático (Figura 01) (Weiss *et al.*, 2010).

Figura 01 – Mediadores endoteliais da hemostasia. Principais constituintes da função anticoagulante da célula endotelial: NO, PGI₂, ATIII, TFPI, Proteína C, Anexina V, ativador tecidual do plasminogênio (tPA) e ativador do plasminogênio tipo-uroquinase (uPA). Principais constituintes da função prócoagulante da célula endotelial: FvW, trombospondina, FT e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1).



Fonte: Rodrigues *et al.*, 2012.

Paralelamente, o endotélio também participa da regulação negativa da coagulação, sintetizando proteínas como a trombospondina, a proteína C e seu cofator proteína S, a antitrombina III (ATIII) e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), que impedem a ativação excessiva da cascata de coagulação e previnem a formação de trombos indesejados (Hoffman e Monroe, 2001; Tortora e Derrickson, 2023). Dessa forma, o endotélio atua como um órgão dinâmico e regulador do equilíbrio hemostático, alternando entre funções anticoagulantes e pró-

coagulantes conforme as demandas fisiológicas e patológicas do sistema circulatório (Rodrigues *et al.*, 2012).

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados, com cerca de 2 a 3 μm de diâmetro, originados dos megacariócitos da medula óssea, e circulam no sangue em estado de repouso até serem ativadas por uma lesão vascular (Hall e Hall, 2021). Em condições normais, apresentam concentração média entre 130.000 e 400.000/ μL em cães e têm vida média de 9 a 10 dias (Tortora e Derrickson, 2023).

Quando ocorre dano endotelial, as plaquetas aderem ao local da lesão por meio da interação entre suas glicoproteínas de superfície e o Fator de *von Willebrand* (FvW), secretado pelas células endoteliais (Weiss *et al.*, 2010). Após a ativação, participam de diversas etapas da hemostasia, liberando substâncias contidas em seus grânulos α e densos, como fibrinogênio, fibronectina, fatores V e XI, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), serotonina e tromboxano A_2 , que promovem a adesão, agregação, vasoconstrição e estabilização do coágulo (Tizard, 2018; Hoffman e Monroe, 2001). Dessa forma, as plaquetas exercem papel central na hemostasia, integrando as respostas celular e bioquímica que asseguram a contenção do sangramento e o reparo tecidual (Rodrigues *et al.*, 2012).

As micropartículas são pequenos fragmentos da membrana plasmática, medindo entre 0,1 e 1,0 μm , originados principalmente de plaquetas, leucócitos e células endoteliais, e estão naturalmente presentes na circulação (Tizard, 2018). Entre elas, as plaquetárias são as mais abundantes e exercem papel importante na regulação da hemostasia (Weiss *et al.*, 2010). Em condições fisiológicas, essas estruturas produzem baixas quantidades de trombina, ativando a proteína C e contribuindo para a manutenção da fluidez sanguínea (Hall e Hall, 2021). Contudo, diante de uma lesão vascular, passam a ter efeito pró-coagulante, aumentando a produção de trombina e promovendo a ativação de plaquetas e do fator VIII, além de facilitarem a formação do complexo protrombinase (Hoffman e Monroe, 2001). As micropartículas também participam da comunicação intercelular, podendo transferir tromboxano A_2 (TXA_2) e ácido araquidônico para plaquetas não ativadas, amplificando a resposta hemostática (Tortora e Derrickson, 2023). Assim, exercem função atuando na manutenção do equilíbrio anticoagulante em repouso e no estímulo à coagulação durante o dano vascular (Rodrigues *et al.*, 2012).

Os fatores plasmáticos pró-coagulantes representam a segunda linha de defesa do organismo após lesão vascular, atuando na hemostasia secundária, também denominada coagulação sanguínea (Hall e Hall, 2021). Descobertos entre as décadas de 1940 e 1950, esses fatores receberam uma nomenclatura padronizada pelo Comitê Internacional de Trombose e Hemostasia, na qual cada fator é identificado por números romanos de acordo com a ordem de

descoberta, sendo acrescentada a letra “a” quando se refere à forma ativada da molécula (Hoffman e Monroe, 2001). Ao todo, existem 14 proteínas plasmáticas, das quais 11 seguem essa regra, enquanto o cálcio (Ca^{2+}), a precalicreína (PC) e o cininogênio de alto peso molecular (CAPM) apresentam designações diferentes. Além da nomenclatura oficial, esses fatores possuem nomes tradicionais, relacionados à proteína precursora, doença associada à deficiência, pesquisador responsável ou até mesmo paciente portador da deficiência (Weiss *et al.*, 2010). Seus pesos moleculares variam de 40 a 340 kDa e suas concentrações plasmáticas de 0,2 a 2.600 $\mu\text{g/mL}$, refletindo a diversidade funcional e regulatória desses componentes essenciais para a coagulação (Tortora e Derrickson, 2023).

Os fatores de coagulação são proteínas plasmáticas essenciais para a formação do coágulo sanguíneo, sendo a maioria sintetizada no fígado pelas células hepatocíticas (Hall e Hall, 2021). Alguns fatores requerem a presença de cofatores específicos, como o fator V e o fator VIII, que potencializam a ativação das cascatas intrínseca e extrínseca e a formação do complexo protrombinase, assegurando eficiência na conversão de protrombina em trombina (Hoffman e Monroe, 2001). Vários desses fatores são dependentes da vitamina K, incluindo os fatores II (protrombina), VII, IX e X, bem como as proteínas anticoagulantes C e S, que necessitam da carboxilação de resíduos de glutamato para adquirirem afinidade pelo cálcio e pelas membranas celulares, processo essencial para sua atividade biológica (Tortora e Derrickson, 2023). Dessa forma, a síntese hepática, a presença de cofatores e a dependência de vitamina K são determinantes críticos para o funcionamento adequado do sistema de coagulação, permitindo respostas rápidas e controladas à lesão vascular (Weiss *et al.*, 2010).

Os inibidores naturais da coagulação desempenham papel fundamental na regulação e limitação da cascata de coagulação, prevenindo a formação excessiva de coágulos e a trombose intravascular (Hall e Hall, 2021). A antitrombina III (ATIII) atua inibindo principalmente a trombina e os fatores Xa, IXa e XIa, sendo essencial para controlar a ativação da coagulação (Hoffman e Monroe, 2001). O sistema proteína C/proteína S constitui outro mecanismo regulador: a proteína C, ativada pela trombomodulina-trombina, forma complexo com a proteína S e inativa os fatores Va e VIIIa, limitando a geração de trombina (Weiss *et al.*, 2010). Esses inibidores naturais atuam de maneira coordenada com outros mecanismos anticoagulantes endógenos, garantindo que a coagulação ocorra somente no local da lesão vascular e preservando a fluidez sanguínea em tecidos íntegros (Tortora e Derrickson, 2023).

O processo de interrupção do sangramento após uma lesão vascular é classificado em hemostasia primária, que envolve a interação entre endotélio, plaquetas e matriz subendotelial, e hemostasia secundária, responsável pela formação da fibrina e estabilização do coágulo. Por

fim, ocorre a fibrinólise, que remove o coágulo quando o reparo vascular é concluído (Palta *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2012).

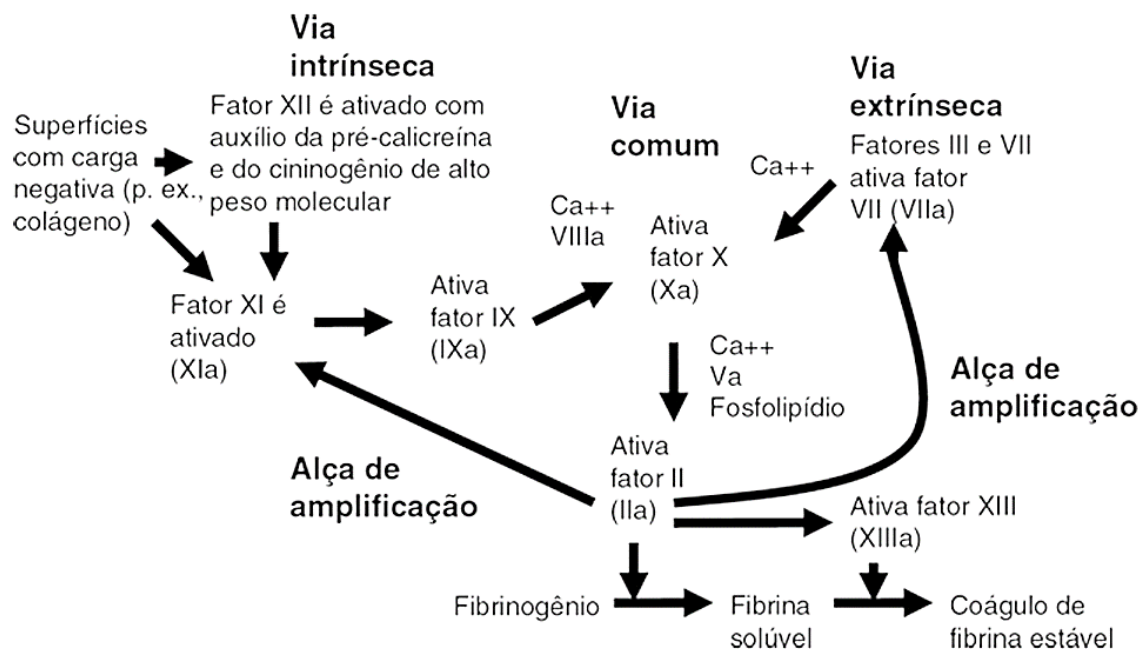
A hemostasia primária inicia-se rapidamente após a lesão, com a adesão plaquetária à matriz subendotelial. Essa adesão é mediada principalmente pelo Fator de *von Willebrand* (FvW), que forma pontes entre o colágeno exposto e os receptores plaquetários GPIb-IX-V. Em seguida, ocorre a ativação plaquetária, caracterizada pela alteração da forma das plaquetas, liberação de grânulos densos e α (contendo ADP, serotonina, cálcio, fibrinogênio e FvW), e exposição da fosfatidilserina, que fornece superfície para reações enzimáticas da cascata de coagulação (Broos *et al.*, 2011; Scridon, 2022).

A agregação plaquetária é mediada pela ligação do fibrinogênio aos receptores GPIIb/IIIa (integrina α IIb β 3) ativados, formando pontes entre plaquetas adjacentes. Esse processo resulta na formação do tampão plaquetário inicial, que é suficiente para conter pequenos sangramentos, mas ainda instável. Para garantir estabilidade, é necessária a formação de fibrina pela cascata da coagulação, que consolida o tampão plaquetário em um coágulo firme (Hall e Hall, 2021; Palta *et al.*, 2014).

A hemostasia secundária compreende a ativação sequencial de fatores de coagulação plasmáticos numerados de I a XIII, que interagem em três vias principais: intrínseca, extrínseca e comum (Figura 02). Na via extrínseca, a lesão endotelial expõe o fator tecidual (TF), que forma um complexo com o fator VIIa, ativando o fator X. Na via intrínseca, a ativação ocorre pelo contato de superfícies negativas, promovendo a ativação dos fatores XII $\rightarrow$ XI $\rightarrow$ IX, que, junto ao cofator VIIIa, também ativam o fator X. Ambas as vias convergem na via comum, em que o fator Xa, em associação com o fator Va, cálcio e fosfolípidios de superfície, forma o complexo protrombinase, responsável por converter protrombina (fator II) em trombina (IIa) (Chaudhry, 2023; Hall e Hall, 2021; Palta *et al.*, 2014).

A trombina desempenha papel central, catalisando a conversão do fibrinogênio (fator I) em monômeros de fibrina, que se polimerizam formando uma rede insolúvel. Em seguida, o fator XIIIa, ativado pela trombina, promove ligações covalentes cruzadas entre as fibras de fibrina, tornando o coágulo mais resistente à degradação (Palta *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2012). Além disso, a trombina amplifica a cascata ativando os fatores V, VIII e XI, e também estimula a ativação plaquetária, integrando os mecanismos de hemostasia primária e secundária (Hall e Hall, 2021).

Figura 02 – Esquema tradicional da cascata de coagulação.



Fonte: Thrall, 2014.

Após a estabilização do coágulo, inicia-se o processo de fibrinólise, responsável pela degradação da fibrina e remoção do trombo quando a integridade vascular é restabelecida. O plasminogênio, uma proenzima sintetizada no fígado, é convertido em plasmina pelos ativadores tPA (tissue plasminogen activator) e uPA (urokinase-type plasminogen activator). A plasmina degrada a fibrina em produtos solúveis, como os D-dímeros, restaurando o fluxo sanguíneo (Chapin e Hajjar, 2014; Van Hinsbergh, 2012). Esse sistema é cuidadosamente regulado por inibidores como PAI-1 e $\alpha 2$ -antiplasmina, que previnem a fibrinólise excessiva (Chapin e Hajjar, 2014; Scridon, 2022).

Dessa forma, a hemostasia representa um equilíbrio dinâmico entre mecanismos pró-coagulantes e anticoagulantes, envolvendo o endotélio, plaquetas, proteínas plasmáticas e enzimas fibrinolíticas. A compreensão desses mecanismos é essencial para o diagnóstico e manejo de distúrbios hemorrágicos e trombóticos, bem como para o uso racional de terapias anticoagulantes e fibrinolíticas (Palta *et al.*, 2014; Rodrigues *et al.*, 2012).

3.2 HEMOFILIA A E HEMOFILIA B: AS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS LIGADAS AO CROMOSSOMO X

As hemofilias A e B se destacam entre as mais significativas entre as anormalidades hemostáticas hereditárias na clínica de cães, sendo classificadas como distúrbios da hemostasia

secundária. Ambas são ligadas ao cromossomo X e de caráter recessivo (Barr e McMichael, 2012; Kuder *et al.*, 2021). Esse padrão de herança genética é o principal fator de risco e determina as manifestações clínicas. Os machos são afetados predominantemente pois carregam apenas um cromossomo X, sendo a presença do gene defeituoso suficiente para expressar a doença, enquanto as fêmeas heterozigotas são carreadoras assintomáticas do gene e o principal reservatório genético da doença na população canina. Essas enfermidades se manifestam por meio de episódios hemorrágicos espontâneos ou prolongados após traumas, podendo comprometer a qualidade de vida dos animais afetados (Barr e McMichael, 2012).

3.2.1 Etiologia Molecular, Patogênese e Padrão de Herança

A hemofilia A, conhecida como hemofilia clássica, consiste em uma deficiência quantitativa ou qualitativa do FVIII, Trata-se de uma coagulopatia hereditária rara, porém com maior incidência dentre essas doenças, com casos registrados em diversas raças (Dalmolin *et al.*, 2013). Por outro lado, a hemofilia B, também chamada de doença de Christmas, está relacionada a mutações no gene FIX, resultando em uma deficiência do FIX (Barr e McMichael, 2012). Embora seja menor frequente, se apresenta de forma similar à hemofilia A. Estudos apontam que diferentes mutações podem afetar a expressão desse fator, como inserções e deleções no gene FIX, podendo comprometer a síntese da proteína, tornando-a ineficaz (Kuder *et al.*, 2021).

A identificação das mutações específicas tem progredido devido a estudos clínicos e genéticos moleculares, como no relato que descreve a ocorrência de hemofilia B em um filhote macho híbrido de Newfoundland e Poodle Standard (NewfyPoo) com sangramentos clínicos severos devido a uma nova variação de deslocamento no quadro de leitura no gene FIX, além da avaliação genotípica e fenotípica de seus familiares que é extremamente necessária para o controle reprodutivo (Kuder *et al.*, 2021). A deficiência de FVIII ou FIX compromete a via intrínseca da cascata de coagulação. O FVIIIa (ativado) atua como cofator para o FIXa, formando o complexo tenase. Este complexo é responsável pela ativação do fator X. Sua ausência ou disfunção impede que a ativação ocorra de forma eficaz, o que resulta em deficiência na hemostasia e incapacidade de formação de coágulos de fibrina estável (Barr e McMichael, 2012; Kuder *et al.*, 2021).

3.2.2 Sinais Clínicos e Predisposição Racial

Os sinais clínicos da Hemofilia A e B são classicamente indistinguíveis e a intensidade do quadro está diretamente relacionada à quantidade de fator de coagulação ativo remanescente

no plasma. Clinicamente, a doença pode se manifestar por meio de sinais clínicos (Figuras 03, 04, 05, 06 e 07) como hematomas subcutâneos e equimoses, hemartroses (presença de hemorragia no espaço intra-articular), considerada uma das manifestações mais graves, sendo recorrente e levando ao desenvolvimento de artropatia hemofílica crônica; epistaxe (sangramento nasal), sangramentos prolongados após procedimentos cirúrgicos e pequenas feridas e, em casos graves, hemorragias internas potencialmente fatais. Como os cães apresentam manifestações clínicas semelhantes às observadas em humanos, eles têm sido amplamente utilizados como modelos de pesquisa biomédica (Nichols *et al.*, 2016).

Figura 03 – Cão da raça Dachshund apresentando mucosa bucal hipocorada e sangue coagulado aderido aos dentes.



Fonte: Dalmolin *et al.*, 2013.

Figura 04 – Cão da raça Dachshund com epistaxe ativa.



Fonte: Dalmolin *et al.*, 2013.

Figura 05 – Hemorragia escrotal e hematomas no prepúcio de um cão após orquiectomia eletiva.



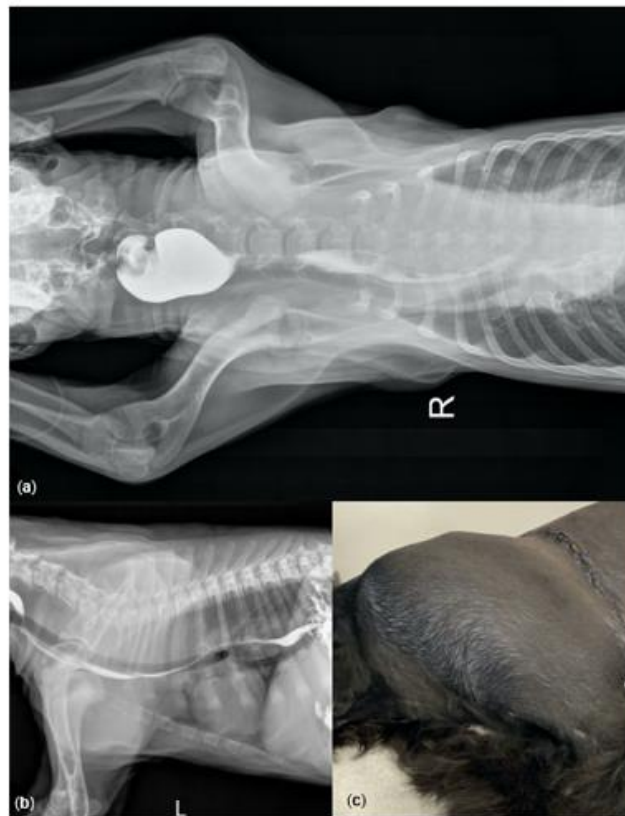
Fonte: Dalmolin *et al.*, 2013.

Figura 06 – Hematomas torácicos e abdominais em cão hemofílico após traumatismo leve devido a uma queda.



Fonte: Dalmolin *et al.*, 2013.

Figura 07 – Características clínicas mostrando radiografias torácicas e hematomas em um filhote híbrido Newfoundland–Parti Standard Poodle com hemofilia B. Vistas radiográficas do tórax ventrodorsal (a) e lateral (b) após um bolus de suspensão de bário mostrando deslocamento da traqueia e esôfago no momento da admissão (Dia 1). Fotografia da parede torácica esquerda pós-cirurgia no Dia 10 mostrando um grande hematoma subcutâneo (c).



Fonte: Dalmolin *et al.*, 2013.

A hemofilia A já foi relatada em diversas raças puras, com maior incidência em raças de médio e grande porte, como por exemplo Akita, Cocker spaniel, Sharpei e Poodle. Historicamente, sua disseminação está diretamente ligada à cães da raça Pastor Alemão, devido a gerações oriundas de um único macho, tornando-a a raça com maior incidência, porém não necessariamente afetados de forma mais grave (Maurissens, 2018).

3.2.3 Abordagem Diagnóstica e Mensuração do Fator

O diagnóstico para hemofilia A e B deve ser conduzido de forma sequencial, iniciando pelos testes de triagem e progredindo para confirmação laboratorial específica. O teste de triagem essencial para suspeitas de hemofilia A ou B, é a análise do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA), associado ao Tempo de Protrombina (TP). TTPA analisa as vias intrínseca e comum, determinando o tempo necessário para a formação do coágulo de fibrina após a adição de cefalina, cálcio e um ativador de contato, como o caolim. A cefalina substitui a função das plaquetas, permitindo detectar deficiências de fatores de coagulação quando seus níveis estão abaixo de 30%. Valores prolongados de TTPA podem ser observados em

hemofilias, deficiência de fator XII, Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) ou Doença de *von Willebrand* (Garcia-Navarro, 2005; Lopes *et al.*, 2007).

O TP, por sua vez, avalia a via extrínseca e comum, sendo sensível às alterações nos fatores II, V, VII e X. O exame mede o tempo para coagulação do plasma após adição de tromboplastina tecidual e cálcio, sendo útil na detecção de deficiências desses fatores, na monitorização do uso de anticoagulantes cumarínicos e na avaliação de doenças hepáticas (Garcia-Navarro, 2005; Lopes *et al.*, 2007). Valores prolongados de TTPA podem ser observados em casos de hemofilias, indicando uma ineficiência da via intrínseca da cascata de coagulação. Já o TP, geralmente não apresenta alterações, dentro dos limites de normalidade (Barr e McMichael, 2012; Kuder *et al.*, 2021).

O diagnóstico definitivo da hemofilia A é baseado na mensuração específica da atividade coagulante do FVIII, que geralmente apresenta valores inferiores a 30% nos casos moderados e graves. Similarmente, o diagnóstico definitivo para a hemofilia B depende da mensuração específica da atividade do FIX. A doença é então classificada de acordo com a porcentagem de deficiência do fator (Barr e McMichael, 2012; Kuder *et al.*, 2021). Além disso, a identificação de mutações específicas nos genes FVII e FIX contribui para o diagnóstico genético e a implementação de programas de reprodução seletiva, reduzindo a incidência da doença em populações caninas (Kuder *et al.*, 2021).

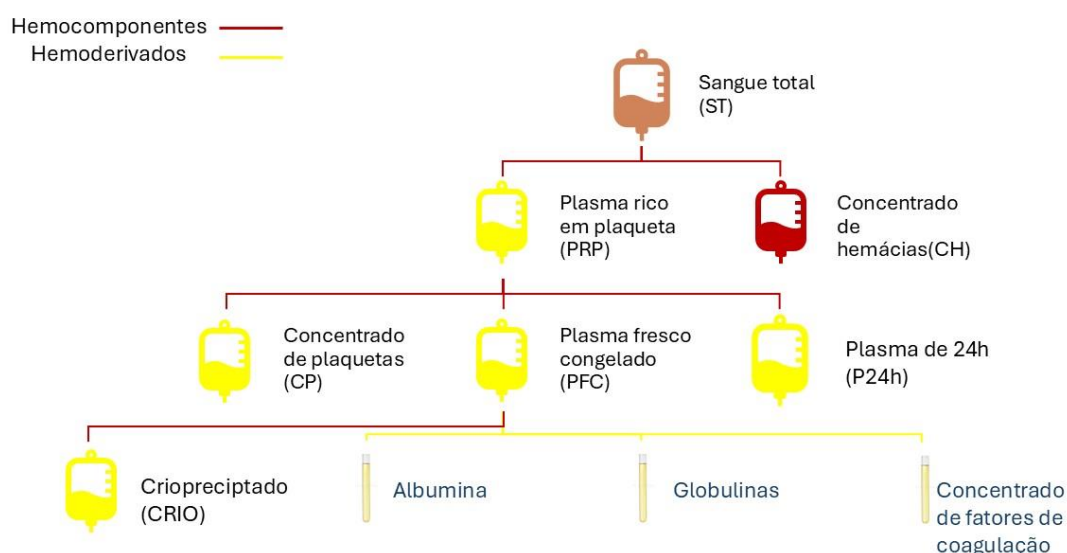
3.2.4 Manejo Terapêutico e Ações de Prevenção

O tratamento das hemofilias é essencialmente de reposição do fator deficiente, visando controlar a hemorragia aguda e restaurar temporariamente a capacidade de coagulação por meio da realização de transfusões de Plasma Fresco Congelado (PFC) ou de Crioprecipitado (Figura 08 e 09). O PFC é obtido por meio da centrifugação do sangue total, que contém todos os elementos sanguíneos, exceto os eritrócitos. Uma vez que possui em sua composição tanto os fatores FVIII e FIX, que estão ligados às Hemofilias A e B, é considerado o tratamento de padrão ouro, se mostrando eficaz na interrupção de episódios de sangramentos em casos clínicos já relatados, como no caso de Hemofilia A em um cão da raça Dachshund relatado por Dalmolin *et al.* (2013), e em um híbrido de Newfoundland e Poodle Standard (NewfyPoo) por Kuder *et al.* (2021). Antes de realizar a transfusão, é recomendado ao médico-veterinário o descongelamento da bolsa por meio de banho-maria a 37 °C para que não haja perda dos elementos plasmáticos, devendo então ter um intervalo de no máximo quatro horas até a realização da transfusão (Medeiros, 2024; De Oliveira *et al.*, 2024).

Já o crioprecipitado é obtido a partir do descongelamento do plasma fresco congelado a 4 °C, que é submetido em seguida à centrifugação a 400rpm para obter um resíduo branco precipitado, composto por 20% de fibrinogênio, 50% de fator VII de coagulação e 30% de fatores VIII, XIII e Fator de *von Willebrand*. Este é também uma alternativa valiosa para o tratamento de Hemofilia A. O sucesso do tratamento depende da infusão imediata e da avaliação contínua da resposta clínica (Medeiros, 2024; De Oliveira, *et al.*, 2024). O prognóstico para as hemofilias é considerado reservado, sobretudo nos casos de deficiência grave, onde há alto risco de hemorragias espontâneas e fatais. O manejo rigoroso e a prevenção de traumas são fundamentais para prolongar a vida do animal (Kuder *et al.*, 2021).

Dada a natureza ligada ao cromossomo X, a prevenção e controle epidemiológico e genético da doença em linhagens é estritamente genética e exige o rastreio laboratorial e molecular de machos afetados e, principalmente, de fêmeas carreadoras. A identificação pode ser alcançada por métodos estatísticos com alta certeza ou, de forma mais precisa, pelo diagnóstico molecular que detecta a mutação específica no cromossomo X. A exclusão desses indivíduos dos programas de acasalamento é a única estratégia viável para reduzir a prevalência da doença (Barr e McMichael, 2012).

Figura 08 – Fluxograma para obtenção de hemocomponentes e hemoderivados.



Fonte: Adaptado de Brasil, 2015.

Figura 09 – Hemoderivados, suas indicações, sugestão de doses e observações.

PRODUTO	INDICAÇÕES	OBSERVAÇÕES
Sangue total fresco	Anemias; Hipovolêmias; Coagulopatias; Trombocitopenia;	Este produto não preserva plaquetas e nem fatores de coagulação
Sangue total estocado	Anemias; Hipovolêmias;	Este produto não preserva plaquetas e nem fatores de coagulação
Concentrado de hemácias	Anemias;	Ideal para pacientes que apresentam normovolêmia
Concentrado de plaquetas	Trombocitopenias;	Terapêutica e profilática
Plasma rico em plaquetas	Trombocitopenias;	Atenção a sobrecarga de volume
Plasma fresco congelado	Coagulopatias; Sepses; Hepatopatias; Pancreatite aguda; Hipoproteinemia; Hipoglobulinemia;	Talvez haja a necessidade de múltiplas transfusões para reposição dos fatores de coagulação
Plasma congelado	Hipoalbuminemia; Hipoproteinemia;	Indicado em casos de tratamento em curto prazo
Crioprecipitado	Hemofilia; Doença de Von Willbrand	Administração com 30 min antes da cirurgia.

Fonte: Adaptado de Neves, 2021.

3.3 DOENÇA DE *VON WILLEBRAND*

A Doença de *von Willebrand* (DvW) é a anormalidade hemostática hereditária mais comum em cães (Barr e McMichael, 2012). Esse distúrbio foi diagnosticado em mais de 54 raças de cães nos Estados Unidos, tendo predominância em raças como Doberman, Airedale Terrier e Scottish Terrier (Burgess *et al.*, 2009). No Reino Unido teve predominância em cães das raças Pastor Alemão, Golden Retriever, Schnauzer Miniatura, Welsh Corgi Pembroke e Manchester Terrier. No estado de São Paulo a predominância da DvW foi associada a cães das raças Doberman e Golden Retriever. A Doença de *von Willebrand* é causada pela alteração ou deficiência quantitativa ou qualitativa do Fator de *von Willebrand* (FvW), a DvW pode ser caracterizada pelo seu tipo de acordo com a forma que acomete o animal, os tipos 1 e 3 causam deficiência quantitativa do FvW, e o tipo 2 é causado pela deficiência qualitativa do fator circulante (Burgess *et al.*, 2009).

3.3.1 Fator de *von Willebrand*

O Fator de *von Willebrand* é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular que é responsável por auxiliar na adesão plaquetária local que tenha uma lesão vascular (Burgess *et al.*, 2009). O FvW contribui tanto de forma direta para formação do tampão plaquetário, por mediar a adesão plaquetária (hemostasia primária), como de forma indireta, quando se associa

ao fator pró-coagulante VIII e impede que ele seja eliminado de forma gradativa no plasma, o que permite a produção de trombina (hemostasia secundária) (Nogami *et al.*, 2002).

Sua principal função é mediar as interações adesivas das plaquetas que são expostas ao fluxo sanguíneo rápido, o FvW possui dois receptores plaquetários distintos, a glicoproteína (Ib α), presente no complexo GP Ib–IX–V [4]; e a integrina α IIb β 3 (complexo GP IIb–IIIa), que após sua ativação, o FvW se liga ao fibrinogênio, que é responsável pela produção de fibrina que irá formar um tampão estável (hemos (Ruggeri *et al.*, 2001). Existe uma correlação direta com o tamanho do FvW e sua capacidade na formação de tampões plaquetários, de forma que os multímeros maiores são mais eficazes hemostaticamente que os menores, as moléculas maiores formam ligações mais fortes com a GP Iba e favorece o entrecruzamento de receptores (Arya *et al.*, 2002).

3.3.2 Classificação da Doença de *von Willebrand* e Sinais Clínicos

A DvW em cães, é classificada usando como base a sua gravidade clínica, a concentração plasmática do FvW, e a concentração do FvW nas estruturas multiméricas. A classificação é dividida em três tipos (Brooks e Catalfamo, 2022). O tipo I é a forma mais frequente da doença, sendo caracterizada pela deficiência parcial quantitativa do FvW, com concentração plasmática < 50%. Apesar da sua baixa quantidade, sua estrutura multimérica se mantém normal, mantendo uma interação plaquetária normal ou um pouco reduzida, como sintomas hemorrágicos de intensidade leve a moderada (Brooks e Catalfamo, 2022).

A DvW do tipo 2 resulta em uma perda desproporcional das formas multiméricas de grande peso molecular, causada por uma deficiência funcional do FvW, apresentando sinais de hemorragias mucocutâneas (epistaxe e gengivorragia) e sangramentos contínuos (Lilicrap, 2013). O tipo 3 é a forma menos prevalente da doença, apresenta uma intensa redução da síntese do FvW e da atividade do FVIII, resultando em manifestações graves, como sangramento articular ou muscular profundo (Eikenboom, 2001; J. Ng. e Di Paola, 2018).

3.3.3 Diagnóstico, Tratamento e Profilaxia

Para testes de diagnóstico são feitos ensaios específicos do FvW para diagnosticar a Doença de *von Willebrand* em cães, onde a maioria de cães com DvW apresentam contagem de plaquetas normais e perfil de coagulação normal, como o TP, TTPA e nível de fibrinogênio. Porém, alguns cães com diagnóstico muito grave podem ter o FVIII baixo, apresentando um TTPA apenas ligeiramente prolongado, demonstrando que esses testes não devem confirmatórios para DvW (Barr e McMichael, 2012).

São considerados como teste de suspeita para diagnóstico de DvW o tempo de sangramento (TS), além de testes mais específicos, como o ensaio de antígeno do Fator de *von Willebrand* (FvW:Ag) e alguns testes genéticos. Para diagnosticar os subtipos da DvW tipo 2 a análise multimérica é comumente usada como mecanismo de pesquisa, mas está sendo substituída pelo ensaio de ligação ao colágeno (Favoloro, 2007; Stokol, 2012).

O FvW:Ag é considerado como o padrão ouro para o diagnóstico, pois é capaz de determinar sua concentração invés de sua função (Burgess e Wood, 2008). A concentração do FvW é feita por meio de ELISA, os resultados são expressos por porcentagem, onde o FvW:Ag estiver abaixo de 50% indica deficiência do FvW (Brooks e Catalfamo, 2013). No teste de detecção genética, o gene do FvW canino foi encontrado no cromossomo canino 27 (Nichols *et al.*, 2010). A DvW do tipo 1 em variáveis raças é causada por uma transversão do G→A no último nucleotídeo do exon 43 do gene do FvW (Venta *et al.*, 2004). Porém, alguns cães com essa mutação podem não apresentar sinais de distúrbios de hemorragia anormais. (Brooks e Catalfamo, 2001).

A prevenção da hemorragia é no geral mais fácil que seu tratamento. Os fármacos que inibem a função plaquetária, como AINEs, aspirina, heparina e dextrana não devem ser usados em animais com DvW. Procedimentos invasivos devem ser evitados o máximo possível, e o uso de cautério, adesivos teciduais tópicos, fechamento em múltiplas camadas e curativos compressivos ajudam a reduzir o quadro de hemorragia. Além disso, deve ser feito a reposição plasmática do FvW em quadros hemorrágicos (Stokol, 2012).

O uso do crioprecipitado é essencial para a prevenção e interrupção de hemorragias, pois possui concentrado de FvW e FVIII, fornece maior quantidade de FvW em um pequeno volume de plasma, e é responsável por aumentar as concentrações de FvW:Ag e em reduzir o tempo de sangramento da mucosa bucal (Stokol, 2012). O uso de plasma fresco (PF) e plasma congelado são boas alternativas para o crioprecipitado, mas são mais comumente usados em reações transfusionais não hemolíticas, especialmente em taxas de infusão rápidas. O PF e o PFC disponibilizam quantidades altas de fator V, fator VIII e FvW (Gibson e Abrams-OGG, 2012).

Como terapia não transfusional, temos a utilização da desmopressina, um análogo sintético da arginina vasopressina utilizado para aumentar as concentrações plasmáticas de FvW:Ag ao induzir a liberação do FvW e do FVIII armazenadas nas células endoteliais. Esse tratamento é recomendado para cães com DvW do tipo 1. A administração do fármaco pode ser realizada antes da cirurgia de modo profilático a pacientes com status desconhecido de DvW

ou para pacientes que o nível de FvW próximo dos valores críticos normais. É recomendado uma injeção de 1 µg/kg por via subcutânea, 30 minutos antes da cirurgia (Callan e Giger, 2002).

4. CONCLUSÃO

As anormalidades hemostáticas hereditárias em cães, como as hemofilias A e B e a Doença de *von Willebrand*, representam importantes desafios diagnósticos e terapêuticos na medicina veterinária. Essas afecções, embora raras, possuem grande relevância clínica, pois interferem diretamente nos mecanismos de coagulação e podem levar a episódios hemorrágicos graves e potencialmente fatais.

A revisão de literatura permitiu compreender que o diagnóstico precoce é essencial para o manejo adequado desses distúrbios, exigindo a integração entre avaliação clínica, histórico familiar, exames laboratoriais e testes genéticos específicos. O tratamento baseia-se, principalmente, nas reposições de fatores de coagulação por meio de hemocomponentes, como plasma fresco congelado e crioprecipitado, além do uso de desmopressina em casos específicos de Doença de *von Willebrand* tipo I.

Entretanto, o prognóstico ainda é reservado, especialmente em animais com deficiência grave dos fatores de coagulação. Assim, a prevenção por meio do controle genético das linhagens reprodutivas é a medida mais eficaz para reduzir a ocorrência dessas enfermidades.

Conclui-se, portanto, que o aprofundamento de estudos sobre as coagulopatias hereditárias em cães é fundamental para o avanço da hematologia veterinária, contribuindo para diagnósticos mais precisos, tratamentos mais eficazes e para a melhoria da qualidade de vida dos animais acometidos.

5. REFERÊNCIAS

- ARYA, M. et al. Ultralarge multimers of *von Willebrand* factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers. **Blood**. 2002 Jun 1;99(11):3971-7. doi: 10.1182/blood-2001-11-0060. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010796/>>. Acesso em: set. 2025.
- BARR, J. W.; McMICHAEL, M. Inherited Disorders of Hemostasis in Dogs and Cats. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 2, p. 53–58, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.07.006>>. Acesso em: set. 2025.
- BOUDREAUX, M. K. Characteristics, diagnosis, and treatment of inherited platelet disorders in mammals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 233, n. 8, p. 1251–1259, 2008. Disponível em: <<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/233/8/javma.233.8.1251.xml>>. Acesso em: out. 2025.
- BROOKS, M. B. et al. *von Willebrand* disease phenotype and *von Willebrand* factor marker genotype in Doberman Pinschers. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 3, p. 364–369, 2001. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.364. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11277201/>>. Acesso em: set. 2025.
- BROOKS, M. B.; CATALFAMO, J. L. Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 43, n. 6, p. 612-618, p. 1349–1372, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561613001514?via%3Dihub>>. Acesso em: set. 2025.
- BROOKS, M.B.; CATALFAMO, J.L. *von Willebrand* disease. **Schalm's Vet Hematology**. 2022. 7. ed. p. 731-738. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/9781119500537.ch83>>. Acesso em: set. 2025.
- BROOS, K. et al. Platelets at work in primary hemostasis. **Blood Reviews**, v. 25, n. 4, p. 155-167, 2011. DOI: 10.1016/j.blre.2011.03.002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496978/>>. Acesso em: set. 2025.
- BURGESS, H. J. et al. Evaluation of laboratory methods to improve the characterization of dogs with *von Willebrand* disease. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 4, p. 252–259, 2009. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2757705/>>. Acesso em: set. 2025.
- BURGESS, H.; WOOD, R. D. Validação de um ensaio imunoenzimático de antígeno do fator *von Willebrand* e ensaio de ligação ao colágeno recentemente desenvolvido, **Canadian**

Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne de Recherche Veterinaire, v. 72, n. 5, p. 420-427, 2008. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2568046/>>. Acesso em: set. 2025.

CALLAN, M. B.; GIGER, U. Effect of desmopressin acetate administration on primary hemostasis in Doberman Pinschers with type-1 *von Willebrand* disease as assessed by a point-of-care instrument. **American Journal of Veterinary Research**, v. 63, n. 12, p. 1700–1706, 2002. doi: 10.2460/ajvr.2002.63.1700. Disponível: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492285/>>. Acesso em: set. 2025.

CHAPIN, J. C., HAJJAR, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Rev.** 2015 Jan;29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003. Epub 2014 Sep 16. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294122/>>. Acesso em: set. 2025.

CHAUDHRY, R. Physiology, Coagulation Pathways. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>>. Acesso em: set. 2025.

DALMOLIN, M. L. *et al.* Hemofilia A em um cão Dachshund: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 20, n. 3, p. 127–131, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.4322/rbcv.2014.065>>. Acesso em: set. 2025.

DE OLIVEIRA, L. S. *et al.* A utilização de hemocomponentes na clínica de cães e gatos. **Avanços em Medicina Veterinária: Análises de Casos e Pesquisas Atuais**, cap. 3, 2024. Disponível em: <<https://www.editoracientifica.com.br/books/chapter/240717176>>. Acesso em: set. 2025.

EIKENBOOM, J.C.J. Congenital *von Willebrand* disease type 3: Clinical manifestations, pathophysiology and molecular biology. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 14, n. 2, p. 365-379, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/beha.2001.0139>>. Acesso em: set. 2025.

FAVALORO, E. J. An update on the *von Willebrand* factor collagen binding assay: 21 years of age and beyond adolescence but not yet a mature adult. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 33, n. 8, p. 727–744, 2007. doi: 10.1055/s-2007-1000364. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18175279/>>. Acesso em: set. 2025.

GARCIA-NAVARRO, C. E. K. Hemostasia: coagulação do sangue e fibrinólise. **Manual de Hematologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Varela, 2005. cap. 7, p. 109–124. Disponível em: <<https://livraria.funep.org.br/product/manual-de-hematologia-veterinaria-2-edic-o/>>. Acesso em: set. 2025.

GIBSON, G.; ABRAMS-OGG, A. C. G. Canine Transfusion Medicine. In: DAY, M. J.; KOHN, B. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. 2. ed. **Gloucester: British Small Animal Veterinary Association**, 2012. Cap. 34, p. 289–307. Disponível em: <<https://vetbooks.ir/bsava-manual-of-canine-and-feline-haematology-and-transfusion-medicine-2nd-edition/>>. Acesso em: set. 2025.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. E-book. p.Capa. ISBN 9788595158696. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158696/>>. Acesso em: set. 2025.

HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. A cell-based model of hemostasis. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 85, n. 6, p. 958-965, 2001. DOI: 10.1055/s-0037-1615947. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1615947>>. Acesso em: set. 2025.

J. NG, Christopher J., Di Paola, Jorge. *Von Willebrand* disease: diagnostic strategies and treatment options. **Pediatric Clinics of North America**, v. 65, n. 3, p. 527-541, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803281/>>. Acesso em: set. 2025.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. E-book. p.Capa. ISBN 9788527739283. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527739283/>>. Acesso em: set. 2025.

KUDER, H. *et al.* A Single Base Insertion in F9 Causing Hemophilia B in a Family of Newfoundland–Parti Standard Poodle Hybrid Dogs. **Genes**, v. 12, n. 1491, 2021.

LILLICRAP, D. *Von Willebrand* disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis, and therapy. **Blood**, v. 122, n. 23, p. 254-260, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065240/>>. Acesso em: mar. 2025.

LOPES, S. M. T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. Hemostasia. **Manual de Patologia Clínica Veterinária**. 3. ed. Santa Maria: UFSM, Departamento de Clínica de Pequenos Animais, 2007. pt. 7, p. 48–59. Disponível em: <<https://www.studocu.com/pt-br/document/universidade-nilton-lins/patologia-clinica-veterinaria/manual-de-patologia-clinica-veterinaria/27050849>>. Acesso em: set. 2025.

MANSELL, P. Hemophilia A and B. Em: FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, N. C. **Schalm's Veterinary Hematology**. Ames: Blackwell Publishing Professional, 2000. p. 1026–1029. Disponível em: <<https://www.amazon.com.br/Schalms-Veterinary-Hematology-Bernard-Feldman/dp/0683306928>>. Acesso em: set. 2025.

MAURISSENS, G. Hemofilia Canina do Tipo A Congênita: uma revisão de literatura. Universidade Federal de Santa Catarina, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/199280>>. Acesso em: set. 2025.

MEDEIROS, D. L. S. G. Transfusão de plasma fresco congelado em cães hospitalizados com parvovirose canina. **Universidade de Lisboa**, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/handle/10400.5/30298?locale=pt_PT>. Acesso em: set. 2025.

MISCHKE, R. Laboratory evaluation and interpretation of haemostasis in small animals. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v. 65, n. 3, p. 165–180, 2014. Disponível em: <<https://ejournals.epublishing.ekt.gr/index.php/jhvms/article/view/15533>>. Acesso em: set. 2025.

NICHOLS, T. C. et al. Porcine and canine *von Willebrand* factor and *von Willebrand* disease: hemostasis, thrombosis, and atherosclerosis studies. **Thrombosis**, v. 2010, 11 p. doi: 10.1155/2010/461238. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22091368/>>. Acesso em: set. 2025.

NOGAMI K. et al. A novel mechanism of factor VIII protection by *von Willebrand* factor from activated protein C-catalyzed inactivation. **Blood** 2002; 99: 3993–8. doi: 10.1182/blood.v99.11.3993. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12010799/>>. Acesso em: set. 2025.

PALTA, S. et al. Overview of the coagulation system. **Indian J Anaesth**, 2014. Sep;58(5):515-23. doi: 10.4103/0019-5049.144643. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4260295/>>. Acesso em: set. 2025.

RODRIGUES, E. S. et al. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>>. Acesso em: set. 2025.

RUGGERI, Z.M. Structure of *von Willebrand* factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. Clin. **Haematology**. 2001, 14, 257–279. doi: 10.1053/beh.2001.0133. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11686099/>>. Acesso em: set. 2025.

SCRIDON, A. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis. **Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications**. Int J Mol Sci. 2022 Oct 23;23(21):12772. doi: 10.3390/ijms232112772. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361561/>>. Acesso em set. 2025.

STOKOL, T. Doença de *von Willebrand*. Em: DAY, MJ; KOHN, B. **Manual de hematologia canina e felina e medicina transfusional**. 2ª ed. Gloucester: Associação Veterinária Britânica de Pequenos Animais, 2012. Cap. 27, págs. 246-251. Disponível em:

<<https://vetbooks.ir/bsava-manual-of-canine-and-feline-haematology-and-transfusion-medicine-2nd-edition/>>. Acesso em: set. 2025.

THRALL, M. A. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**, 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2014. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/978-85-277-2660-3/>>. Acesso em: set. 2025.

TIZARD, I. **Imunologia Veterinária**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023. E-book. p.i. ISBN 9788535292053. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788535292053/>. Acesso em: set. 2025.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. E-book. p. Capa. ISBN 9788527739368. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527739368/>. Acesso em: set. 2025.

VAN HINSBERGH, V. W. **Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation**. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):93-106. doi: 10.1007/s00281-011-0285-5. Epub 2011 Aug 4. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21845431/>>. Acesso em: set. 2025.

VENTA, P. J. et al. DNA Encoding Canine *von Willebrand* Factor and Methods of Use. **United States Patent**, n. 6780583 B1, 2004. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/US6780583B1/en>>. Acesso em: set. 2025.

WEISS, D. J. *et al.* **Schalm's Veterinary Hematology**. 6. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101504987>>. Acesso em: set. 2025.