

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE**  
**GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**ANA LUIZA MENDES ALCÂNTARA**

**HEMOFILIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo como requisito parcial para a conclusão ao curso de Biomedicina do UniCEUB sob orientação da professora Kelly Cristina Rodrigues Simi.

## **Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos.**

Ana Luiza Mendes Alcântara<sup>1</sup>  
Kelly Cristina Rodrigues Simi<sup>2</sup>

### **Resumo**

A hemofilia é uma doença hemorrágica que é caracterizada pela deficiência de fatores da coagulação, como o fator VIII (Hemofilia A) e o fator IX (Hemofilia B). A mesma pode ser de forma congênita, sendo a mais comum, ou de forma adquirida. A forma hereditária se dá por mutações nos genes que codificam esses fatores da coagulação, e é uma herança recessiva ligada ao cromossomo X. Já a adquirida ocorre através de doenças autoimunes e está relacionada a presença de auto anticorpos. O tratamento da hemofilia tem como principal objetivo a reposição do fator da coagulação ausente, seja ele fator VIII ou fator IX, apesar disso, pode-se ter algumas consequências devido a reposição do fator, como o desenvolvimento de inibidores anti-FVIII, e é a partir daí que surgem novas terapias como a terapia gênica e imunoterapia, que visa além da reposição do fator, a não produção dos inibidores, tornando assim o tratamento mais eficaz.

**Palavras-chave:** hemofilia A; hemofilia B; coagulopatias hereditárias; bases moleculares da hemofilia; imunoterapia; terapia gênica; terapia biológica.

### **Hemophilia: physiopathology and treatment.**

#### **Abstract**

Hemophilia is a hemorrhagic disease which is characterized by deficiency of coagulation factors, like VIII factor (hemophilia A) and IX factor (hemophilia B). Hemophilia can be hereditary or acquired. The hereditary hemophilia is the most common. The hereditary form can happen because of the mutation in genes produces coagulation factors, and it is a recessive inheritance linked to the chromosome. The acquired form can happen because of autoimmune diseases, and there is presence of antibodies. The treatment of hemophilia aims to the replacement of coagulation factor, the VIII factor or IX factor, however, has consequences because of replacement of factor, consequences like the development of inhibitors anti-FVIII, then new therapies are created, like gene therapy and immunotherapy. This therapy's aims to factor replacement, don't produce inhibitors and make the treatment more effective.

**Keywords:** hemophilia A; hemophilia B; hereditary coagulopathies; molecular bases of hemophilia; immunotherapy; gene therapy, biologic therapy.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

<sup>2</sup> Bióloga, Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

## 1. Introdução

As hemofilias ocorrem a partir de fatores hereditários ou adquiridos. As mesmas podem ser do tipo A ou B, sendo a do tipo A decorrente da escassez do fator VIII e a do tipo B, do fator IX. Quando os genes que são responsáveis por codificar os fatores VIII ou IX da coagulação sofrem alguma alteração genética, é a hemofilia obtida de forma hereditária. A adquirida é desenvolvida por auto anticorpos que associados a doenças autoimunes (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009).

No caso da hemofilia na forma hereditária, a doença se apresenta como recessiva ligada ao cromossomo X, ocorrendo com maior frequência no sexo masculino, visto que, surge de mães portadoras da mutação. Ela pode ser transmitida também por mutações de novo, na mãe ou no feto, no entanto são casos raros (ZAGO, 2014).

No braço longo do cromossomo X estão os genes codificadores dos fatores VIII e IX. Erros como deleções, inserções e mutações no gene do fator VIII dão origem a hemofilia do tipo A. Os defeitos na hemofilia A são ocasionados em 40% dos casos por inversão do intron 22 no gene do fator VIII, já na do tipo B é caracterizada pela mutação no gene do fator IX (BRASIL, 2015a; ZAGO, 2014).

A hemofilia possui prevalência em torno de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo A e um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo B (BRASIL, 2015a).

Estima-se que a frequência da hemofilia é de aproximadamente um em cada 10.000 nascimentos, mas em países em que as ferramentas de diagnóstico estão mais disponíveis. Essa doença acomete aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A (80-85%) mais comum que a hemofilia B. Em relação ao sexo nos diversos tipos de coagulopatias hereditárias, nas hemofilias A e B, aproximadamente 97% dos pacientes são do sexo masculino e cerca de 3% são do sexo feminino (PINHEIRO et al., 2017).

As manifestações clínicas na hemofilia A e B são as mesmas: contusões, hemartroses, sangramento nos músculos, sangramentos espontâneos, sangramentos prolongados depois de cortes, depois de extração dentária ou cirurgias. Além disso, pode ser classificada conforme a sua severidade. O nível de severidade depende da quantidade de fator perdido e é caracterizada em leve, na qual os indivíduos sangram quando fazem alguma cirurgia ou sofrem algum corte; moderado, quando sangram menos frequentemente, em torno de uma vez por mês; e severo, quando sangram, geralmente, nos músculos e articulações e em torno de duas vezes por semana. O diagnóstico é feito com uma amostra sanguínea e é

mensurando o nível do fator no sangue. Hemofilia A é diagnosticada testando o nível do fator VIII e a B testando o nível do fator IX (WFH, 2012).

Como opção de tratamento para hemofilia, é feito a reposição do fator VIII ou IX. A terapia pode ser feita por meio dos hemoderivados, através da aplicação Plasma fresco congelado, Terapia anti-fibrinolítica, Crioprecipitado, Desmopressina, Concentrado do fator VIII ou IX, Concentrado de fator VIII porcino e Complexo concentrado de protrombina. Hoje, no Brasil, o que se recomenda é o concentrado do fator, que advém do plasma humano. A compra e a distribuição desses hemoderivados é feita pelo Ministério da Saúde, a partir de centros que são cadastrados para esse tipo de tratamento. Além do tratamento com hemoderivados, outra maneira que pode ser utilizada, é pela produção de fatores em engenharia genética, por recombinação (COLOMBO; ZANUSSO JÚNIOR, 2013).

Ainda sobre as terapias, a terapia gênica tem como propósito o tratamento terapêutico, através da correção de genes mutados. Abrange doenças como fibrose cística, hemofilia, distrofia muscular, anemia falciforme, câncer e infecções virais como a AIDS. O DNA recombinante é uma das técnicas mais usadas quando se trata de terapia gênica. Nessa técnica é introduzido em um vetor o gene de interesse ou saudável, esse vetor pode ser plasmidial, nanoestruturado ou viral. O mais comum para a realização do procedimento é o viral, pois possui maior capacidade de introduzir o material genético nas células quando as invade (GONÇALVEZ; PAIVA, 2017).

A terapia gênica na Hemofilia tem como objetivo fazer com que o organismo do portador da doença volte a produzir a proteína em quantidade eficiente, para que assim o paciente tenha melhor qualidade de vida. Esse procedimento ocorre introduzindo o gene saudável, seja ele do fator VIII ou IX, nas células do indivíduo, e dessa forma ele produzirá a proteína necessária (LIDEN, 2010).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é levantar informações sobre a hemofilia, com ênfase na imunopatologia da hemofilia adquirida. Isso será feito através da discussão da doença, como é o seu desenvolvimento, os genes envolvidos nessa patologia, elencando as terapias disponíveis e discutindo sobre os inibidores do fator VIII surgidos em um dos tratamentos, será discutido também as inovações dos mesmos para hemofilia do tipo A e B, como a terapia gênica e terapias biológicas, com o intuito de tornar o tratamento para a hemofilia ainda mais eficaz.

## **2. Metodologia**

Para alcançar os objetivos colocados, foi realizada uma revisão de literatura no formato narrativo, que consiste na seleção de estudo e coleta de dados e comparação desses dados (MINAYO; CAVALCANTE, 2010). As bases bibliográficas utilizadas para o desenvolvimento do trabalho foram: PubMed (US National library of medicine), SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), EBSCO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), bem como os sites de busca do Google Acadêmico e os repositórios institucionais Lume UFRGS, ARCA (Fiocruz). Além disso, foi utilizada a página “World Federation of Hemophilia”. As palavras-chave para a busca foram: hemofilia, terapia gênica, imunoterapia, terapia biológica, além da combinação de duas palavras, hemofilia e bases moleculares; terapia gênica e hemofilia. O ano de publicação dos artigos científicos utilizados estavam entre os anos de 2008 a 2019, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês.

## **3. Desenvolvimento**

### **3.1 A hemostasia**

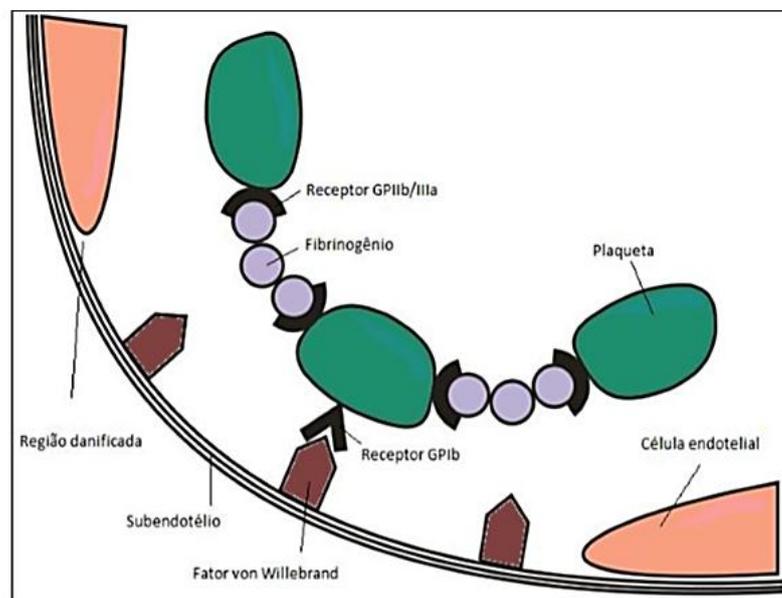
A hemostasia é composta por uma sequência de eventos. É um processo bem regulado, complexo e de grande importância para evitar a perda sanguínea, e também para o início do reparo tecidual. Através desse mecanismo o sangue se mantém nos vasos sanguíneos e fluido, sem que haja hemorragia ou trombos. Caso ocorra extravasamento de sangue dos vasos ou caso deixe de permanecer fluido, algumas alterações ocorrem, as células endoteliais que revestem os vasos liberam substâncias anticoagulantes, que estancam o sangue e retornam com a fluidez. Se alguma dessas alterações ocorrerem de forma descontrolada, a hemostasia é comprometida, ocasionando uma perda excessiva de sangue ou ocasionando a formação de trombos (COSTA, 2015; REZENDE, 2010).

A coagulação e a fibrinólise são dependentes do processo hemostático que ocorre por etapas, sendo elas dividida em: hemostasia primária, secundária e fibrinólise. A hemostasia primária ocorre com a participação das plaquetas, vasos sanguíneos e o Fator de von Willebrand (FvW), que é um multímero produzido naturalmente pelas células do endotélio. As plaquetas formam uma contenção no local onde ocorreu a perda da integridade endotelial, ou seja, a lesão, com o auxílio do FvW (ZAGO, 2014).

Na hemostasia primária, o Fator de von Willebrand, que possui forma enovelada, se liga ao colágeno subendotelial e às células endoteliais afetadas, essa ligação causa o desenovelamento do FvW, fazendo com que seus domínios A1 fiquem expostos e que em seguida capturem e se liguem as plaquetas através de uma glicoproteína específica na

superfície destas (GPIb). A interação A1-GPIb leva à ativação de outro receptor das plaquetas, a integrina GPIIb/IIIa, que se liga à sequência de adesão no domínio C1 do FvW, resultando em adesão plaquetária estável e levando à auto ativação das plaquetas (figura 1) (ROSSET, 2013). O complexo plaquetário IIB/IIIa se liga ao fibrinogênio que está circulando, fazendo com que assim haja a agregação plaquetária (STASSEN; ARNOUT; DECKMYN, 2004). Os vasos sanguíneos atuam através da vasoconstrição, fazendo com que haja uma redução do fluxo para a área lesionada (REZENDE, 2010).

**Figura 1:** Formação do tampão plaquetário.



Fonte: ROSSET, 2013.

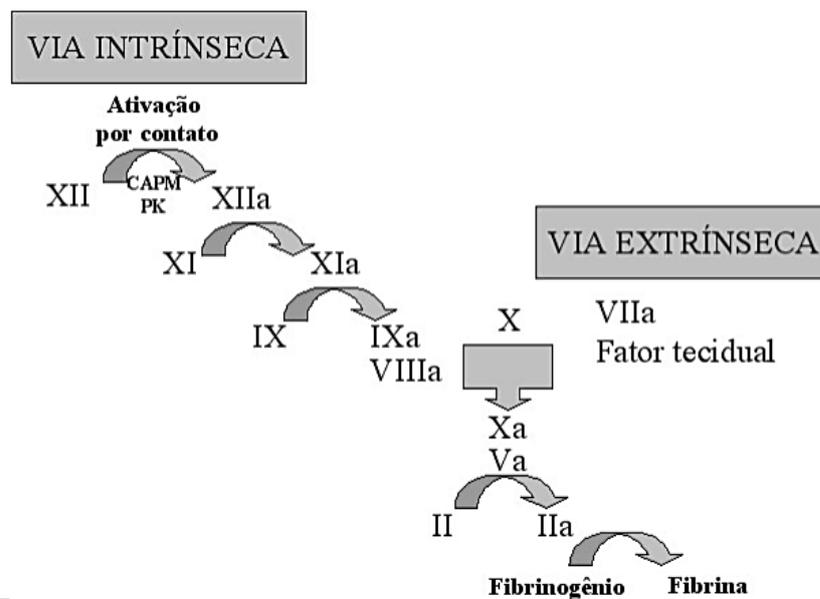
Na hemostasia secundária, há o processo de formação de fibrinogênio e rede de fibrina pela ativação da via da coagulação extrínseca e intrínseca. A ruptura do endotélio leva à ativação da cascata, que resulta na transformação do fibrinogênio em fibrina, e essa ativação é ocasionada devido o contato do plasma com dois componentes normalmente secretados no espaço extravascular, sendo eles, o fator tissular, presente na via extrínseca ou os fosfolipídios de carga negativa do subendotélio, presente na via intrínseca. Por fim, a fibrinólise, que tem como finalidade a dissolução da rede de fibrina da circulação no momento em que não for mais necessário. A lesão no endotélio leva a ativação da cascata ocasionando a formação do fibrinogênio e fibrina (ROSSET, 2013; ZAGO, 2014).

### 3.2 Via extrínseca e intrínseca

A cascata da coagulação é dividida em via extrínseca e intrínseca. A extrínseca envolve componentes do sangue, mas também elementos que usualmente não estão presentes no espaço intravascular, já a via intrínseca tem seu início quando há contato com componentes presentes no espaço intravascular. Ambas convergem para a via final comum, para a ativação do fator X. Na via extrínseca o fator X é ativado pelo fator VII juntamente com seu cofator, a tromboplastina ou fator tecidual, entretanto, na via intrínseca quando o sangue entra em contato com uma superfície, o fator XII é ativado. Esse processo é denominado “ativação por contato” e necessita ainda de outros componentes presentes no plasma, são eles: pré-caliceína (serino-protease), e cininogênio de alto peso molecular (cofator não enzimático). O fator XIIa ativa o fator XI, na presença do fator VIII, que ativa o fator IX da coagulação, desencadeando a geração de trombina e em seguida a formação da fibrina (figura 2) (FRANCO, 2001).

Depois que o coágulo de fibrina é formado na área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para que não ocorra a formação de trombos no vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, há presença de quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT) (FERREIRA et al., 2010).

**Figura 2:** Via intrínseca e extrínseca.



Legenda: CAPM = cininogênio de alto peso molecular; PK = pré-caliceína  
 Fonte: FRANCO, 2001.

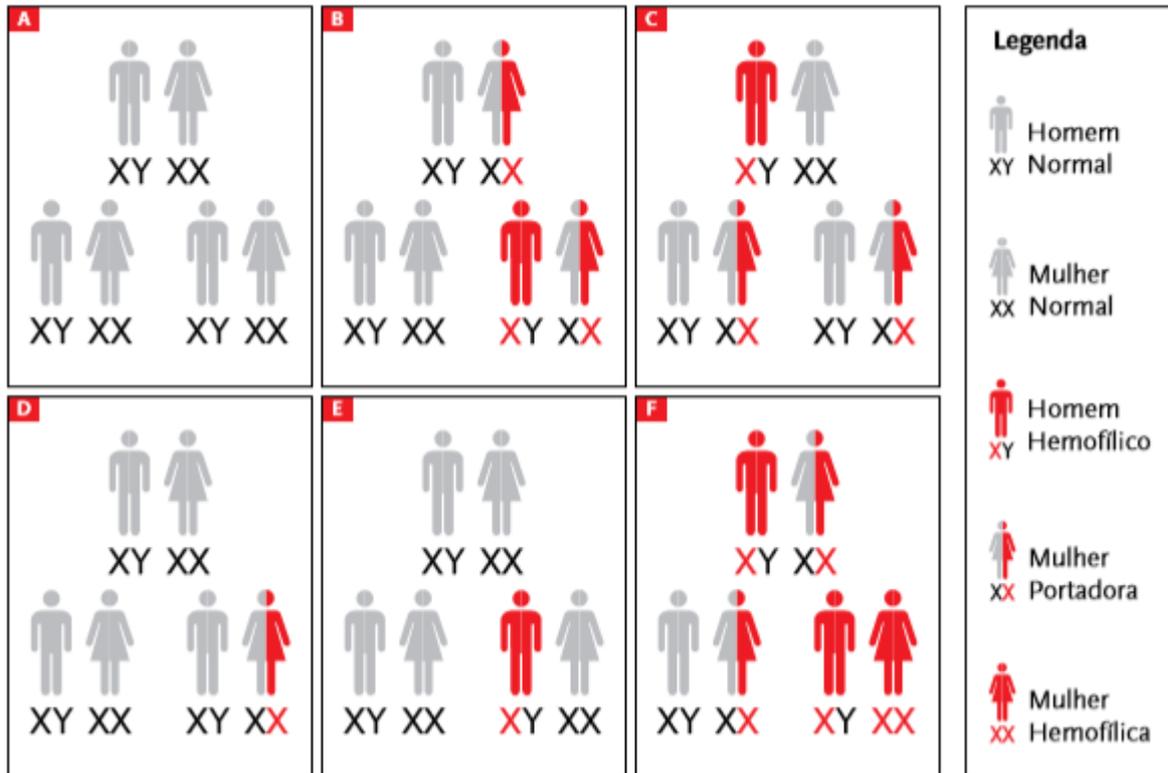
### 3.3 A Hemofilia

As modificações apresentadas nas coagulopatias são expressas com herança genética, quadro clínico e laboratorial variáveis. As doenças hereditárias podem ser caracterizadas de acordo com as deficiências de fatores como fibrinogênio, protrombina, von Willebrand e fatores V, VII, VIII, IX, X, XI, XII e XIII, sendo que a deficiência do fator VIII está relacionada à hemofilia do tipo A e a do fator IX está relacionada à hemofilia tipo B (PINHEIRO et al., 2017).

Entre as desordens hemorrágicas, pode-se enfatizar a Hemofilia A e Hemofilia B, que podem ser de origem hereditária ou adquirida. Em sua maioria são doenças hemorrágicas hereditárias, recessivas ligadas ao cromossomo X, resultante de mutações genéticas nos genes que codificam os fatores da coagulação, dessa forma, provocam deficiências dos fatores VIII ou IX. A adquirida é mais rara e pode ser caracterizada pela produção de anticorpos contra fatores da coagulação, podendo ser de causa idiopática ou podendo estar associada a doenças (MONTE, 2016; PINHEIRO et al., 2017).

Uma pessoa que possui hemofilia tem baixa quantidade do fator VIII ou fator IX, sendo assim a formação da coagulação é interrompida antes que sua produção ocorra, e como consequência, os sangramentos demoram mais tempo para serem controlados. Essa diminuição é ocasionada devido a mutações no DNA, nas regiões que são responsáveis pela produção dessas duas proteínas (FHB, 2014).

Sobre as manifestações clínicas da forma hereditária, as mulheres possuem dois cromossomos X, sendo assim, podem ser apenas portadoras (figura 3B), e raramente são afetadas pela doença, no entanto, as manifestações clínicas apresentadas pelos homens são ocasionadas pela presença de somente um cromossomo X (figura 3C). Em 30% dos casos, a doença é ocasionada por mutações *de novo* (ou esporádicas), o que pode ocorrer na mãe ou no feto. Essas mutações podem tratar-se de casos isolados ou com ocorrência somente em irmãos (figura 3E). No caso das filhas de homens que possuem hemofilia, essas serão obrigatoriamente portadoras (figura 3C). Apesar de ser incomum, a hemofilia também pode acontecer em mulher, no caso da união de um homem com a doença e uma mulher portadora (figura 3F). O mais comum é que mulheres portadoras apresentem níveis baixos de fator VIII ou fator IX, isso está relacionado com a inativação do cromossomo X “normal”, ou seja, aquele que não leva a mutação associada a hemofilia, o processo de lionização (BRASIL, 2015a; MONTE, 2016).

**Figura 3:** Hereditariedade da Hemofilia.

Fonte: BRASIL, 2015a.

Na hemofilia, há pequenas quantidades de fator da coagulação ou não há presença do mesmo, fazendo com que a pessoa tenha crises hemorrágicas, que podem ser ocasionadas por traumas e que podem acometer os músculos e as articulações (MESSAGI, 2006).

As manifestações clínicas na hemofilia são relacionadas de acordo com a intensidade, que são leve, moderada e grave, e são classificadas de acordo com a quantidade dos fatores VIII e IX. A forma leve encontra-se entre 5% a 30% de fator na composição sanguínea, na forma moderada apresenta 1% a 5% de fator na composição sanguínea e na forma grave corresponde a menos de 1% de presença do fator no sangue (PEREIRA, 2010).

A forma grave se apresenta por hemartroses, sangramentos espontâneos ou sangramentos após traumas em músculos. As articulações mais atingidas são joelho, tornozelos e cotovelos, que são as hemorragias mais frequentes, ou seja, 80% dos sangramentos. Esses sangramentos podem ocorrer também em outros locais, como pele e mucosas. Certos hematomas podem ocasionar problemas graves na língua, pescoço, antebraço, panturrilha e músculo. As manifestações nos músculo e articulações são de dor, inchaço, movimentos limitados e elevação da temperatura no local atingido. Quando o fator no sangue está entre 1% e 5% é de intensidade moderada, e se diferencia por ter menos sangramentos espontâneos, mas com acentuada hemorragia em traumas e cirurgias. Já a leve

é definida pela variação entre 5% e 30% da concentração do fator na corrente sanguínea, nessa classificação, tem-se menos hemorragias, podendo ser mais severas quando há traumatismos graves, extrações dentárias e cirurgias (FBH, 2014).

### **3.4 Hemofilia A**

#### **3.4.1 O fator VIII**

O gene desse fator está situado no Xq28, onde é a banda mais distal do braço longo do cromossomo X. Possui grandes dimensões, com 186 kb de comprimento, constituindo-se de 9 kb de DNA organizado em 26 éxons. A sua estrutura consiste em 3 domínios principais: A, B e C. O fator VIII é produzido principalmente no fígado e células endoteliais dos vasos sanguíneos e, após a sua formação, é liberado para a circulação sanguínea e junto ao FvW plasmático formam um complexo (COSTA, 2015)

#### **3.4.2 Fisiopatologia**

Na Hemofilia A, a grande parte das alterações são originadas de uma mutação recorrente, na qual existe uma inversão que envolve a sequência do intron 22, que é uma mutação que está associada ao fenótipo 23 severo. A hemofilia do tipo severa corresponde entre 45% a 50% dos casos. Outra inversão percebida, que corresponde entre 2% a 5% dos casos de hemofilia severa, é a que envolve o intron 1. Há ainda outras mutações que são responsáveis por essa patologia e que possuem mais de 1.000 alterações diferentes. Alterações splicing, nonsense, missense, inserção ou deleção e frameshift (ZAGO, 2013).

### **3.5 Hemofilia B**

#### **3.5.1 Fator IX**

Na banda citogenética Xq27.1 é onde o gene do fator IX está localizado e que possui 34 kb de DNA. É composto por 8 éxons que dão origem a um RNAm de 1,4 kb, que é expresso somente nos hepatócitos. Além disso, é uma glicoproteína dependente de vitamina K e de cadeia simples (AMADOR-MEDINA; VARGAS-RUIZA, 2013).

#### **3.5.2 Fisiopatologia**

Na hemofilia B, as mutações do tipo pontuais aparecem em mais de 90% dos casos, devido ao elevado turnover do gene, mutações recorrentes não são comuns. No caso das mutações missense, há uma predominância (75%), mas outros mecanismos como alterações nonsense, splicing, inserções ou deleções podem causar a hemofilia B. Assim, o quadro

clínico diferenciado da Hemofilia B pode ser explicado pelas diferentes mutações. A que se destaca consiste na Hemofilia B de Leyden, onde os níveis do fator IX aumentam gradativamente de menos de 5% ao nascimento até mais de 30% após a adolescência. Apresenta hemorragias e sinais e sintomas de hemofilia na infância, mas que na puberdade há um retrocesso (COSTA, 2015).

### 3.6 Diagnóstico

#### 3.6.1 Tipos de exame de coagulação

No diagnóstico de hemofilia deve ser observado sempre a sintomatologia do paciente, se após pequenos traumas há presença de sangramentos ou até mesmo, sangramentos excessivos após procedimentos cirúrgicos. Baseado nisso, é realizado o coagulograma, que auxilia na identificação do motivo dos sangramentos. No coagulograma é comum observar, nos casos de hemofilia, o aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa continua normal. Apesar da realização desses testes, o diagnóstico confirmatório se dá através da dosagem do fator (tabela 1) (BRASIL, 2015a).

Tabela 1: Exames da Coagulação.

Exame	Valor de referência	Interpretação do exame
Contagem de Plaquetas	240.000/mm <sup>3</sup>	Detecta trombocitopenia quando a contagem é inferior a 150.000 mm <sup>3</sup>
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa)	Menor que 35 segundos, podendo ocorrer variação entre 25-39 segundos	Alterações indicam deficiências ou inibidores dos fatores da coagulação na via intrínseca e na comum*
Tempo de Protrombina (TP)	Entre 10 e 14 segundos	Alterações mostram que há irregularidades nos fatores da coagulação, além da presença de inibidores que podem prolongar o TP*
Tempo de Trombina (TT)	Entre 9 e 12 segundos	Detecta desfibrinogenemia *
Tempo de Sangramento (TS)	Menor que 3 minutos	O tempo prolongado, apontam anormalidade nas plaquetas, sendo estas quantitativa ou qualitativa*

\***TTPa:** Fatores como a pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio

\***TP:** Fatores V, VII, X, fibrinogênio ou protrombina

\***TT:** O teste mede o tempo de conversão de fibrinogênio em fibrina, que é a última fase da coagulação. Podem apresentar níveis de fibrinogênio alterados, abaixo de 70 a 100

mg/dL, ou níveis elevados de produtos de degradação de fibrinogênio ou fibrina.  
\*TS: Alterações indicam um defeito na interação plaqueta-vaso (doença de von Willebrand) ou uma doença vascular primária.

---

Fonte: Adaptado de PINHEIRO et al., 2017.

### 3.6.2 *Diagnóstico de Hemofilia*

O diagnóstico de hemofilia foi possível em 1953 por Biggs, pois antes disso era realizado apenas com a história clínica do paciente. Pesquisas foram feitas por Biggs sobre Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa). No teste de TTPa os fatores da via intrínseca da coagulação são analisados, ou seja, ocorre a análise da deficiência dos fatores VIII, IX, XI e XII. O TTPa baseia-se na calcificação do plasma na presença de grande quantidade de fosfolipídio e de um ativador do sistema contato. Ele se encontra aumentado na hemofilia grave e moderada, mas pode estar normal na hemofilia do tipo leve, apesar disso, se o TTPa apresenta-se dentro do normal, a dosagem dos fatores deve ser feita se o paciente possuir história clínica que sugere hemofilia. Já no Tempo de Protrombina fatores da via extrínseca da coagulação são avaliados, os fatores II, V, VII e C, que nesse teste se encontram normais (KONKLE; HUSTON; FLETCHER, 2017).

Para a avaliação, testes como da hemostase primária, sendo este o que envolve vasos e plaquetas, a fibrinólise e a coagulação que está relacionado ao tempo de protrombina e tempo de trombina, são feitos. Em relação as alterações encontradas nos exames, na hemofilia o tempo de coagulação está alongado, exceto nos casos de hemofilia leve, no qual o mesmo se encontra dentro da normalidade, já o tempo de tromboplastina parcial apresenta-se prolongado. No tempo de recalcificação do plasma ou tempo de Howell também se encontra prolongado, e no tempo de tromboplastina, torna-se viável a identificação da deficiência do fator VIII ou IX. Para orientar a terapia correta para o caso, o diagnóstico é concluído/fechado com a dosagem específica dos fatores (SOUSA et al., 2008).

A hemofilia é uma doença que atinge em essencial o sexo masculino, as mulheres são apenas portadoras. Apesar de serem apenas portadoras, as mesmas podem apresentar níveis diminuídos de fatores da coagulação com aumento do risco de hemorragia, e também há perigo de transmissão dessa mutação para as próximas gerações. Além disso, apesar de incomum, os indivíduos que apresentam os níveis diminuídos do fator podem obter o fenótipo severo da hemofilia. Dessa forma, a dosagem do fator VIII ou IX deve ser feita, principalmente em casos de intervenções cirúrgicas, manifestações hemorrágicas ou parto em parentes de primeiro grau do sexo feminino de doentes com hemofilia. Há também uma

abordagem mais específica para identificar mulheres que possuem risco de serem portadoras, que é através da genética molecular (BRASIL, 2015; COSTA, 2015).

O diagnóstico é realizado especialmente nas famílias que possuem hemofilia na forma moderada ou severa e deve ser iniciado pela determinação do sexo do feto. Para a realização do mesmo há disponível dois métodos. Um se dá através de uma ecografia após 11 semanas de gestação e o outro através da identificação de DNA livre do feto no sangue materno após 7 a 9 semanas, sendo que pela identificação do DNA pode-se confirmar o sexo do feto. Sendo do sexo feminino, a realização de mais exames não é indicada, sendo do sexo masculino, outros exames de genética molecular podem ser feitos, entre 9 e as 14 semanas em amostras de vilosidades coriônicas, outra alternativa, poderá realizar-se amniocentese entre as 15 e as 18 semanas de gestação (COSTA, 2015).

### **3.7. Tipos de tratamento para Hemofilia**

A hemofilia possui tratamento complexo, pois não há cura. Apesar disso, terapias podem ser feitas nos episódios de hemorragia e também como forma de evitar algum tipo de complicação (SOUSA, 2010). O tratamento hoje é muito efetivo, o mesmo acontece através da reposição do fator da coagulação, por meio de medicamentos adjuvantes e na profilaxia dos sangramentos e concentrados do fator plasmático ou recombinante. O fator ausente ou diminuído é injetado na corrente sanguínea e o sangramento para quando o fator alcança o local em que há o sangramento. O mesmo deve ser contido o mais rápido possível. O tratamento rápido vai ajudar a reduzir a dor e os danos nas articulações, músculos e órgãos. Se o sangramento é tratado rápido, menos fator é necessário para pará-lo. Com uma quantidade adequada de produto para o tratamento e cuidado apropriado, pessoas com hemofilia podem viver de forma saudável. Sem tratamento, a maioria das crianças com hemofilia severa morrerão jovens. Uma estimativa de 400.000 pessoas no mundo todo estão vivendo com hemofilia e apenas 25% recebem tratamento adequado (HEMOMINAS, 2014; WFH, 2016).

Dentre os tratamentos disponíveis com os produtos encontra-se:

Concentrado do fator, que é o tratamento de escolha para hemofilia. O mesmo é liofilizado e diluído e pode ser feito a partir do sangue humano (chamado produtos derivados de plasma). Sua produção ocorre em instalações de fabricação sofisticadas e, além disso, toda a comercialização do concentrado do fator é tratado para remover ou inativar vírus transmitidos por sangue (WFH, 2016).

O Crioprecipitado, é derivado do sangue e é obtido a partir do plasma por meio de processos físico-químicos. O mesmo contém os fatores XIII, VIII, fator de von Willebrand e fibrinogênio. O Crioprecipitado pode ser feito em instalações locais de coleta de sangue, e é derivado do Plasma Fresco Congelado (PFC). Para a sua produção, o PFC deve ser descongelado em temperatura de  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$  e logo em seguida centrifugado na mesma temperatura. Após a obtenção do mesmo, deve ser recongelado em até 1 hora. O derivado possui validade de 12 meses, quando armazenado em temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  e  $-30^{\circ}\text{C}$  e 24 meses quando armazenado em  $-30^{\circ}\text{C}$  ou inferior. O Crioprecipitado é efetivo para sangramentos nas articulações e músculos, mas menos seguro de contaminação viral do que concentrados, além disso, é mais difícil de armazenar e administrar (BRASIL, 2016; WFH, 2016). Apesar de ser efetivo, a RDC N° 23 de 24 de janeiro de 2002, proíbe a utilização do Crioprecipitado como tratamento de reposição em pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand, a não ser em situação de inexistência de concentrados (BRASIL, 2015a).

No Plasma Fresco Congelado (PFC), é obtido do sangue total, ou seja, é um hemocomponente, que são produtos obtidos por meio de processos físicos como centrifugação e congelamento. No PFC as células vermelhas são removidas, deixando somente as proteínas do sangue, o fator da coagulação VIII e IX. O plasma é separado do sangue total através da centrifugação ou por aférese e congelado completamente em até 8 horas após a coleta, em temperaturas iguais ou inferiores a  $-30^{\circ}\text{C}$ . O PFC é descongelado à temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  e quando descongelado, deve ser transfundido logo em seguida, não podendo exceder 6 horas quando mantido à temperatura de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Ele é menos eficaz que o Crioprecipitado para o tratamento de hemofilia A porque o fator VIII é menos concentrado. Grandes volumes de plasma devem ser transfundidos, e por isso pode levar a uma complicação chamada sobrecarga circulatória. O PFC continua sendo o único produto disponível para tratamento de hemofilia A e B em alguns países. Além disso, pessoas com hemofilia do tipo A leve, podem algumas vezes usar desmopressina (também chamada de DDAVP) para tratar um sangramento menor. A desmopressina é um hormônio sintético que estimula a liberação do fator VIII (BRASIL, 2016; WFH, 2016).

O PFC deve ser utilizado em pacientes que possuam distúrbios da coagulação, principalmente nos indivíduos com deficiência de múltiplos fatores, mas deve ser utilizado apenas quando não estiverem disponíveis produtos com concentrados estáveis de fatores da coagulação e menor risco de contaminação viral (BRASIL, 2015b).

Quanto antes o tratamento for iniciado, menores serão as sequelas provocadas pelos sangramentos. O paciente com hemofilia deve ser cadastrado e ter acesso ao Centro de

Tratamento da Hemofilia de sua região, o mesmo receberá a dose domiciliar do fator da coagulação quando possível, e essa dose será específica para o seu tratamento. O paciente receberá as devidas orientações para o preparo e auto aplicação. Essa autonomia tem como benefício permitir ao portador maior liberdade para a realização de atividades de lazer e redução no número de faltas no trabalho e escola, além disso, menor tempo de dor e incapacidade física (PEREIRA, 2010; VIDAL, 2008).

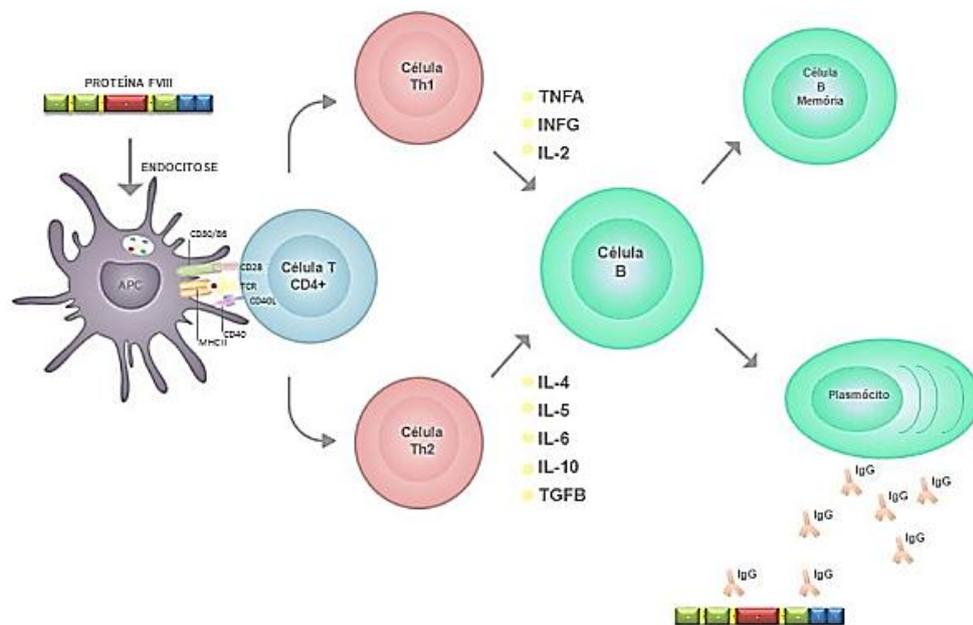
### **3.7.1 Inibidores**

O tratamento atual e mais clássico da hemofilia A envolve a reposição do fator VIII com concentrados de fator VIII purificados do plasma de doadores (pdFVIII) ou o uso de produtos recombinantes (rFVIII). Entretanto, uma das dificuldades enfrentadas em relação a reposição do fator é a sua meia-vida que é baixa, cerca de 10 a 12 horas. Dessa maneira, para que as hemorragias sejam evitadas, é necessário que a reposição do fator VIII seja feita a cada 2 a 3 dias, mantendo assim os níveis adequados do mesmo. Outra dificuldade enfrentada devido ao tratamento, são os inibidores, com isso ocorre o desenvolvimento de anticorpos capazes de neutralizar a função coagulante do FVIII exógeno administrado. Com a presença desses inibidores, os episódios hemorrágicos são difíceis de serem controlados, pois há o prejuízo da indução da hemostasia terapêutica a partir da reposição do concentrado de FVIII (TUCUNDUVA, 2017).

Os pacientes com Hemofilia A desenvolvem inibidores que são aloanticorpos e que anulam a atividade coagulante do fator VIII. A presença dos inibidores ocorrem em 10 a 15% dos portadores da forma leve ou moderada da doença e de 20 a 30% dos portadores da forma grave. Em relação ao desenvolvimento dos inibidores de FVIII pouco se sabe, apesar disso, duas causas são relacionadas ao paciente: a competência da resposta imune e a mutação no gene do FVIII. Aqueles que possuem maiores alterações no gene, como inversões, deleções, mutações sem sentido, são os que possuem maior risco de produzir anticorpos anti-FVIII, isso é explicado pela falta de FVIII circulante e a falta de aquisição da tolerância imunológica. A seleção das células T auto-reativas no timo, que é iniciada no final do primeiro trimestre do desenvolvimento embrionário, é impedida pela ausência do FVIII, dessa forma, o FVIII exógeno usado no tratamento da hemofilia A é visto como proteína estranha, provocando uma resposta imune. Acredita-se que seja ocasionado por uma interação entre condições ambientais ou exógenas e predisposição genética para o desenvolvimento de inibidores, além disso, o tipo e a gravidade da hemofilia, a etnia do paciente, e genótipo da hemofilia e o imunofenótipo (CHAVES; RODRIGUES, 2009).

Anticorpos anti-FVIII são produzidos quando o FVIII exógeno é endocitado e degradado pela célula apresentadora de antígeno (APC) e peptídeos ligados a moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) de classe II são apresentados às células T CD4+. A ativação e a expansão clonal ocorre quando há o reconhecimento do complexo peptídeo/MHC pelas células T, então é necessário que haja interação dos receptores específicos dos linfócitos T (TCR), e de sinais coestimulatórios (CD40 e CD40 ligante), (CD80/86 e CD28). Com a ativação, o linfócito T pode se diferenciar em célula T auxiliar (Th1), que secreta citocinas pró-inflamatórias (interferon-gama, fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-2) e estabelecem uma resposta imune e ativação das APCs e também estimulam as células B a se diferenciarem em células responsáveis pela síntese de anticorpos inibidores do FVIII, como IgG1 e IgG2, como também em células B de memória e células T auxiliares 2 (Th2). As células T auxiliares 2 produzem citocinas anti-inflamatórias/reguladoras (interleucina-4, interleucina-10, interleucina-5, interleucina-6 e fator de crescimento transformante-beta), as mesmas reduzem a intensidade da resposta imune por meio da regulação das APCs e da Th1, e também estimulam as células B a se diferenciam em células que produzem anticorpos, como IgG4 e em células B de memória (Figura 4) (TUCUNDUVA, 2017).

**Figura 4:** Representação da resposta imune ao FVIII exógeno.



Fonte: TUCUNDUVA, 2017.

### 3.7.2 *Sítios de ação dos inibidores*

A ação dos anticorpos anti-FVIII ainda não são totalmente conhecidos. O que se sabe sobre os inibidores é que os mesmos neutralizam a atividade pró-coagulante do FVIII infundido ou bloqueiam os sítios de interação da proteína do FVIII. Dentre os sítios de ação dos inibidores temos:

- No domínio A2 do FVIII os anticorpos se ligam, acarretando no impedimento do sítio de clivagem pela trombina, fazendo com que haja a redução no nível do fator VIII ativado no plasma;
- Impedimento da ligação do FVIII ao FIX, feito pelos anticorpos contra o domínio A3;
- Impedimento da ligação do FVIII aos fosfolipídios de membrana pelos anticorpos que se ligam ao domínio C2;
- Outra ação dos mesmos que traz prejuízo, é quando inibidores do FVIII se ligam aos epítomos formados através da associação do FVIII e FvW, e impedem sua liberação quando clivado pela trombina (TUCUNDUVA, 2017).

## 3.8 **Inovações no Tratamento**

Pesquisas tem sido feitas e investigam variáveis genéticas da resposta imune e da via de coagulação sanguínea para que a forma como os inibidores se desenvolvem seja compreendida. As pesquisas levam à duas direções, uma delas se trata da criação de novos produtos resistentes aos inibidores, fazendo com que o tratamento seja mais eficaz, a outra direção leva a busca de marcadores genéticos que identificariam os indivíduos predispostos ao desenvolvimento de inibidores, desse modo, o tratamento poderia ser modificado previamente e, conseqüentemente, haveria a redução ou eliminação dos riscos do surgimento dos mesmos (SOUZA et al., 2011).

### 3.8.1 *Terapias Biológicas*

A terapia biológica inclui diversos grupos de drogas que agem diretamente no sistema imune. Algumas vezes também é referida como “terapia direcionada”, essa terapia inclui citocinas e anticorpos monoclonais. Esses agentes podem ser versões geneticamente modificadas de substâncias que são produzidas naturalmente ou novos compostos, que são utilizados para tratamento de câncer ou para diagnóstico de doenças não-oncológicas

(EISENBERG, 2012).

Atualmente, as terapias biológicas têm sido utilizadas para imunoterapias (anticorpos monoclonais), como por exemplo o Hemcibra para tratamento de hemofilia A e também com proteínas recombinantes, como o Idelvion para tratamento de hemofilia B.

### **3.8.2 Hemcibra ®**

O medicamento HEMCIBRA® (Emicizumabe), da Roche Farma Brasil, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da hemofilia A em indivíduos que desenvolveram inibidores anti-FVIII da coagulação. Pacientes que apresentam a forma grave da doença (cerca de 30%), desenvolvem inibidores. Esses inibidores neutralizam o efeito do FVIII exógeno, sendo assim, a terapia se mostra ineficaz. A partir disso, estudos clínicos foram feitos, e os mesmos mostram a eficácia do medicamento no tratamento da hemofilia. O Hemcibra apresenta um diferencial, pois é de aplicação subcutânea, ao invés de intravenoso e pode ser aplicado uma vez por semana. Os estudos que aprovaram o fármaco mostraram diminuição dos sangramentos em crianças e adultos quando foi comparado aos tratamentos já disponíveis no mercado (CRISTINA, 2018; ROCHE, 2018).

O Hemcibra é disponibilizado em 30 mg, 60, mg, 105 mg e 150 mg e possui como princípio ativo emicizumabe, que é um anticorpo monoclonal do tipo IgG4, modificado recombinante humanizado. O medicamento é indicado para indivíduos com Hemofilia A, com ou sem inibidores do FVIII, e tem como objetivo prevenir sangramentos ou reduzir a frequência dos mesmos. O funcionamento do medicamento se dá quando a substância ativa emicizumabe, que funciona como o fator VIII, liga-se aos mesmos fatores da coagulação que o fator VIII se ligaria, para que assim ocorra a hemostasia, ou seja, o controle do sangramento de pacientes hemofílicos (ROCHE, 2019).

### **3.8.3. Idelvion ®**

Para o tratamento e profilaxia da hemofilia B, que está relacionada a deficiência do fator IX, o medicamento Idelvion foi desenvolvido. O produto biológico foi aprovado pela ANVISA, e tem como objetivo controlar e prevenir sangramento em locais cirúrgicos. O Idelvion (alfa-albutrepenonacogue) é proteína purificada e é desenvolvida pela tecnologia do DNA recombinante, através dessa tecnologia ocorre a junção da albumina recombinante com o fator IX de coagulação recombinante. O fator ausente é substituído pelo medicamento de forma eficiente, favorecendo o processo de hemostasia (ANVISA, 2018).

### **3.8.4 Terapia gênica**

Apesar de ser uma área recente, a terapia gênica tem tido grandes avanços nos últimos anos. O tratamento de algumas doenças mostram-se pouco eficazes e/ou restritos aos sintomas. Essa terapia apresenta uma nova possibilidade de tratamento e mostra maior eficácia. Apesar disso, ainda se encontra em estágio experimental, sendo importante o controle de riscos por apresentar problemas na aplicação da mesma. No procedimento o material genético inserido nas células do paciente podem produzir uma proteína funcional, que antes não possuía atividade biológica ou estava sendo produzida em pequenas quantidades, devido as alterações genéticas estruturais (ARTIOLI; HIRATA; LANCHAJUNIOR, 2007).

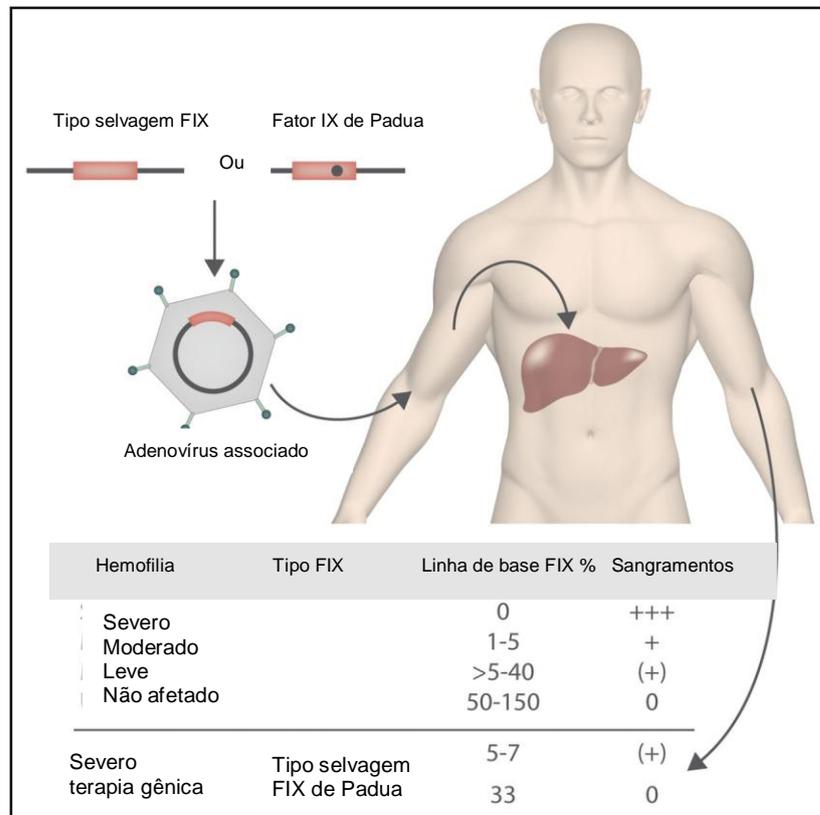
A terapia gênica tem sido utilizada para tratamento da hemofilia B em testes experimentais feitos com adenovírus. O adenovírus-associado-5 (AAV5) direcionado ao fígado na hemofilia B severa e moderada foi clinicamente efetiva e os pacientes alcançaram estabilidade na expressão do fator IX. O procedimento foi bem tolerado e respostas imunes não foram detectadas. Na terapia gênica da hemofilia B, tanto o tipo selvagem do FIX ou o fator IX de Padua com o promotor de fígado específico é inserido no genoma do vetor AAV e é administrado via veia periférica. O vetor transporta para os hepatócitos e a produção do FIX ocorrerá (Figura 5) (MAKRIS, 2018).

## **4 Considerações Finais**

Hemofilia é uma doença hemorrágica que se apresenta de forma hereditária, que é a mais comum ou adquirida, que ocorre pela presença de auto anticorpos. A hemofilia de forma hereditária é recessiva ligada ao cromossomo X. Essa patologia é definida pela diminuição ou ausência dos fatores da coagulação, gerando como consequências sangramentos espontâneos, em articulações, joelhos ou pele.

Para o diagnóstico da mesma, além das provas da coagulação, é feita a dosagem específica do fator, que é de grande importância para a diferenciação entre hemofilia A (Fator VIII) ou hemofilia B (Fator IX) e, dessa forma, estabelecer o tratamento correto.

O principal tratamento da hemofilia se dá pela reposição do fator, que é um tratamento muito eficaz. Apesar de ser o mais comum, ainda existe em alguns casos, certas dificuldades, como a formação de inibidores. A partir de pesquisas, surgiram inovações no tratamento, como a terapia biológica e a terapia gênica, possibilitando uma melhora no tratamento e na qualidade de vida do paciente.

**Figura 5:** Terapia Gênica.

Fonte: Adaptado de MAKRIS, 2018.

## 5 Referências

AMADOR-MEDINA L. F.; VARGAS-RUIZ A. G. Hemofilia. **Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.** Distrito Federal, México, p. 638-642, 2013.

ARTIOLI, G. G.; HIRATA, R. D. C.; LANCHA JUNIOR, A. Terapia gênica, doping genético e esporte: fundamentação e implicações para o futuro. **Rev Bras Med Esporte**, Niterói, v. 13, n. 5, p. 349-354, out. 2007.

ANVISA, **Hemofilia B tem novo tratamento.** 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

BRASIL, **Manual de Hemofilia.** Brasília-DF, 2015. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_hemofilia\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf)>. Acesso em: 19 ago. 2018.

BRASIL, **Guia para o uso de Hemocomponentes.** Brasília-DF, 2015. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_uso\\_hemocomponentes\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes_2ed.pdf)>. Acesso em: 22 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N° 158, De 4 de fevereiro de 2016**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158\\_04\\_02\\_2016.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html)>. Acesso em: 25 mai. 2019.

CHAVES, D. G.; RODRIGUES, C. V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 384-390, 2009.

COLOMBO, R. T; JÚNIOR ZANUSSO, G. Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, Maringá, v. 25, n. 3, p. 155-162, 2013.

COSTA, P. M. **Hemofilias – uma abordagem atualizada**. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

CRISTINA, A.; **Novo medicamento para hemofilia requer menos aplicações**. São Paulo, 05 nov 2018. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/>>. Acesso em: 23 abril. 2019.

EISENBERG, S. Biologic Therapy. **Infusion Nurses Society**. Seattle – Washington, v. 35, n. 5, p. 302-313, set/out. 2012.

FRANCO, F. R. **Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise**. 2001. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul/dez. 2001.

FBH (Federação Brasileira de Hemofilia). **O que é hemofilia?**. 2014. Disponível em: <<http://www.hemofiliabrasil.org.br/>>. Acesso em: 19 jan. 2019.

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

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Revendo ciências básicas**, São Paulo, v. 15, p. 370-374, jun. 2017.

Fundação Hemominas. **Hemofilia A**. Minas Gerais, 07 ago. 2014. Disponível em: <<http://www.hemominas.mg.gov.br/>>. Acesso em: 09 de mar. 2019.

KONKLE B. A.; HUSTON H.; NAKAYA F. S.; **Hemophilia A**. GeneReviews®. University of Washington, Seattle, 2017.

LIDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, p. 31-69, ago. 2010.

MAKRIS, M. Hemophilia gene therapy is effective and safe. **American Society of Hematology**, Washington, v. 131, n. 9, p. 952-953, mar. 2018.

MESSAGI, J. M. D. **Musicoterapia e hemofilia: um encontro possível**. Anais do XII Simpósio Brasileiro de Musicoterapia Pesquisa, VI Encontro Nacional de Pesquisa em Musicoterapia, II Encontro Nacional de Docência em Musicoterapia. Goiânia-GO: Faculdade de Artes do Paraná, Departamento de Musicoterapia, 2006.

MINAYO, M. C. S.; CAVALCANTE, F. G. Suicídio entre pessoas idosas: revisão da

literatura. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 750-757, ago. 2010.

MONTE, M. F. L. **Perfil clínico e epidemiológico de pacientes hemofílicos atendidos no centro de hematologia e hemoterapia do Piauí-HEMOPI**. 2016. 68 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.

PEREIRA, A. **Aspectos sociais da vivência com a hemofilia**. Centro Sócio-Econômico, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, 2010.

PINHEIRO, Y. T. et al. **Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura**. Arch Health Invest. 2017

PIO, S.F; OLIVEIRA, G. C; REZENDE, S. M. As bases moleculares da hemofilia A. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, p. 213-219, jul. 2008.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, p. 534-553, jul. 2010.

ROCHE. **ANVISA aprova primeiro medicamento subcutâneo para o tratamento da hemofilia A**. 2018. Disponível em: <https://www.roche.com.br/>. Acesso em: 23 abr. 2019.

ROCHE. **Hemcibra (emicizumabe)**. 2019. Disponível em: <https://www.roche.com.br/>. Acesso em: 23 abr. 2019.

ROSSET, C. **Genética, patologia molecular e formação de inibidores anti-FVIII na Hemofilia A**. 2013. 119 f. Dissertação (Pós-Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Biociências. Departamento de Genética. Porto Alegre, mar. 2013.

SOUSA, C. I. F. **Tratamento e profilaxia da hemofilia na criança**. 2010. 28 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar. Universidade do Porto, Porto, 2010.

SOUSA, D. P et al. Hemofilia: uma revisão para o enfermeiro. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, Diadema – São Paulo, p. 79-92, ano VI, nº 18, out/dez. 2008.

SOUZA, T. B. et al. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, p. 7-13, Vol. 6, nº 1, 2011.

STASSEN, J. M; ARNOUT, J.; DECKMYN, H. The hemostatic system. **Curr. Med Chem**, p. 2245-2260, Vol. 11, nº 17, 2004.

TUCUNDUVA, A. C. **Caracterização de fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de inibidores em pacientes com hemofilia A**. 2017. 118 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, fev. 2017.

VIDAL, T. O.; ALMEIDA, F. A. **Hemofilia na Infância: o impacto da doença sobre a atuação dos pais na educação da criança**. Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil. 2008.

WFH (World Federation of Hemophilia). **Symptoms & Diagnosis**. 2012. Disponível em: <<https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492>>. Acesso em: 19 ago. 2018.

WFH (World Federation of Hemophilia). **Treatment**. 2016. Disponível em: <<https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492>>. Acesso em: 09 mar. 2019.

ZAGO, A. M; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.