

Hemofilia: Fisiopatologia e Diagnóstico

Hemophilia: Pathophysiology and Diagnosis

Hemofilia: Fisiopatologia y Diagnóstico

Recebido: 04/09/2022 | Revisado: 15/09/2022 | Aceito: 17/09/2022 | Publicado: 21/09/2022

Antônio Bartolomeu Teixeira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2030-5103>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: bartolomeu.bo@gmail.com

Edivane Queiroz de Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-0845>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: edivaneqm@hotmail.com

Elizabeth Carvalho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1533-2879>

Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade

E-mail: ecarv.96@gmail.com

Gerson Luiz da Silva e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-4024>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: gers@gmail.com

Rebeca Simão Ladislau

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9376-6950>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: rebecaladislau4@gmail.com

Francisco Gabriel Carvalho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4114-4882>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: silvagabriel27052000@gmail.com

Omero Martins Rodrigues Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>

Universidade Nilton Lins, Brasil

E-mail: omeromartins.farm@gmail.com

Resumo

Introdução: A hemofilia é uma patologia hemorrágica rara, hereditária e caracterizada pela falta de fatores de coagulação como o fator VIII (Hemofilia A) e o fator IX (Hemofilia B), o que provoca sangramentos espontâneos e artropatias incapacitantes. 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 de 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. **Objetivo:** o objetivo deste trabalho é levantar informações sobre a hemofilia, discutindo sobre a doença desde o seu desenvolvimento até seu diagnóstico. **Metodologia:** a pesquisa foi desenvolvida através de buscas nas plataformas Scielo (Biblioteca Eletrônica *Scientific Electronic Library Online*) e Google acadêmico. Sendo baseado uma revisão de literatura, segundo Cunha, Cunha & Alves, (2014). Foram usados como descritores: Hemofilia; Fatores de coagulação; Diagnóstico. **Conclusão:** A partir de revisão apresentada, podemos concluir que a Hemofilia é uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo x que o portador não apresenta ou há produção imperfeita do fator VIII ou o fator IX. Além disso, pode ser classificada a partir da quantidade dos fatores deficitários circulantes no plasma em três categorias: grave (menor do que 1%); moderada (de 1% a 5%) e leve (acima de 5%).

Palavras-chave: Hemofilia; Fatores de coagulação; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: Hemophilia is a rare, hereditary bleeding disorder characterized by the lack of clotting factors such as factor VIII (Hemophilia A) and factor IX (Hemophilia B), which causes spontaneous bleeding and disabling arthropathies. It can be congenital, being the most common, or acquired. The hereditary form is caused by mutations in the genes that encode these clotting factors, and is a recessive inheritance linked to the X chromosome. The acquired form occurs through autoimmune diseases and is related to the presence of autoantibodies. **Objective:** the objective of this work is to gather information about hemophilia, discussing the disease from its development to its diagnosis. **Methodology:** the research was developed through searches on the Scielo (Electronic Library Scientific

Electronic Library Online) and Google academic platforms. Based on a literature review, according to Cunha, Cunha & Alves, (2014). The following descriptors were used: Hemophilia; Coagulation factors; Diagnosis. Conclusion: From the review presented, we can conclude that Hemophilia is a recessive hereditary disease linked to the X chromosome that the carrier does not have or there is imperfect production of factor VIII or factor IX. Furthermore, it can be classified based on the amount of deficient factors circulating in the plasma into three categories: severe (less than 1%); moderate (from 1% to 5%) and mild (above 5%).

Keywords: Hemophilia; Coagulation factors; Diagnosis.

Resumen

Introducción: La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario poco frecuente caracterizado por la falta de factores de coagulación como el factor VIII (Hemofilia A) y el factor IX (Hemofilia B), lo que provoca sangrado espontáneo y artropatías incapacitantes. Puede ser congénita, siendo la más frecuente, o adquirida. La forma hereditaria está causada por mutaciones en los genes que codifican estos factores de coagulación, y es una herencia recesiva ligada al cromosoma X. La forma adquirida se produce por enfermedades autoinmunes y está relacionada con la presencia de autoanticuerpos. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es recopilar información sobre la hemofilia, discutiendo la enfermedad desde su desarrollo hasta su diagnóstico. **Metodología:** la investigación se desarrolló a través de búsquedas en las plataformas académicas Scielo (Electronic Library Scientific Electronic Library Online) y Google. Con base en una revisión de la literatura, según Cunha, Cunha & Alves, (2014). Se utilizaron los siguientes descriptores: hemofilia; factores de coagulación; Diagnóstico. **Conclusión:** De la revisión presentada, podemos concluir que la Hemofilia es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X que el portador no tiene o hay una producción imperfecta del factor VIII o del factor IX. Además, se puede clasificar según la cantidad de factores deficientes que circulan en el plasma en tres categorías: grave (menos del 1%); moderada (del 1% al 5%) y leve (superior al 5%).

Palabras clave: Hemofilia; Factores de coagulación; Diagnóstico.

1. Introdução

O histórico sobre o surgimento da hemofilia começa a ser identificado a partir do ano de 1800 com a rainha Vitória da Inglaterra, na qual era portadora da patologia e transmitiu o gene da hemofilia aos seus descendentes reais. E possivelmente duas de suas filhas eram portadoras, que ao se casarem com outros membros da realeza Europeia, disseminaram para mais outras três famílias reais: a Russa, Alemã e a Espanhola; e por isso ficou conhecida como a doença da Realeza. Mais tarde, no início dos anos de 1900 nos EUA, médicos cirurgiões gerais começaram a realizar pesquisas em busca de um tratamento, onde inicialmente utilizou-se de veneno de cobra como possível tratamento. No entanto esse tipo de tratamento não era totalmente eficaz, até que a partir de 1934, começaram a utilizar transfusões de sangue e obter sucesso no controle das hemorragias. (Rossi, 2013)

A hemofilia, em seus subtipos A e B, é uma doença genética recessiva rara, ligada ao cromossomo X e, por isso, afeta quase especificamente o sexo masculino. Se trata de uma doença genético-hereditária que tem como principal característica o retardo no tempo de coagulação do sangue. É causada por uma anormalidade em algum dos 14 fatores de coagulação do sangue que não trabalha de maneira adequada pelas deficiências dos fatores VIII e IX de coagulação. Quando os genes que são responsáveis por codificar os fatores VIII ou IX da coagulação sofrem mudanças genéticas, a hemofilia obtida é de forma hereditária. A adquirida é desenvolvida por auto anticorpos que são associados à doenças autoimunes. Além disso, pode ser classificada a partir da quantidade dos fatores deficitários circulantes no plasma em três categorias: grave (menor do que 1%); moderada (de 1% a 5%) e leve (acima de 5%) (Croteau, 2018).

Estima-se que a frequência da hemofilia é em cerca de um em cada 10.000 nascimentos. Em países em que as ferramentas de diagnóstico estão mais disponíveis é possível observar um grau elevado de incidência, por conta principalmente do diagnóstico. A incidência anual está estimada em 1/5000 portadores vivos do sexo masculino e a prevalência está estimada em 1/12000. A hemofilia afeta principalmente indivíduos do sexo masculino, mas as mulheres portadoras de mutações causadoras da doença podem também manifestar formas geralmente mais leves da doença. Essa doença acomete

aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A (80-85%) mais comum que a hemofilia B (Pinheiro et al., 2017).

Clinicamente, as pessoas hemofílicas apresentam sangramento que podem acontecer em todo o corpo, sendo os principais locais as articulações e os músculos esqueléticos; incluem também a dificuldade de movimentação motora e artralgia, dependendo da categoria ao qual o paciente está inserido, pequenos traumas podem ocasionar sangramento espontâneo ou hematomas, e em todos os casos há a dificuldade da coagulação, causando sangramento por tempo prolongado (Ribeiro *et. al*, 2021).

O tratamento envolve terapia de substituição com derivados plasmáticos ou alternativos recombinantes geneticamente modificados. O tratamento pode ser administrado após hemorragia ou para prevenir hemorragias (tratamento profilático). A complicação mais frequente é a produção de anticorpos inibitórios contra o factor de coagulação administrado. As intervenções cirúrgicas, principalmente a cirurgia ortopédica, podem ser realizadas mas devem sê-lo em centros especializados, e é feito a reposição do fator VIII ou IX. A terapia por meio dos hemoderivados (Colombo & Zanusso, 2013).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, Qualidade de Vida está relacionada à percepção do indivíduo acerca das influências culturais, sociais, políticas e econômicas no contexto de sua vida, que promove o alcance de seus objetivos, projetos e expectativas; A mensuração e avaliação da qualidade de vida permitem aos profissionais de saúde individualizar a atenção e considerar a subjetividade do sujeito atendido. Sendo seus resultados tão importantes quanto a morbidade e mortalidade quando se quer analisar determinadas doenças crônicas (Bezerra *et al*, 2022).

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é levantar informações sobre a hemofilia, percorrendo o desenvolvimento da patologia bem como seus sintomas e tratamentos.

2. Metodologia

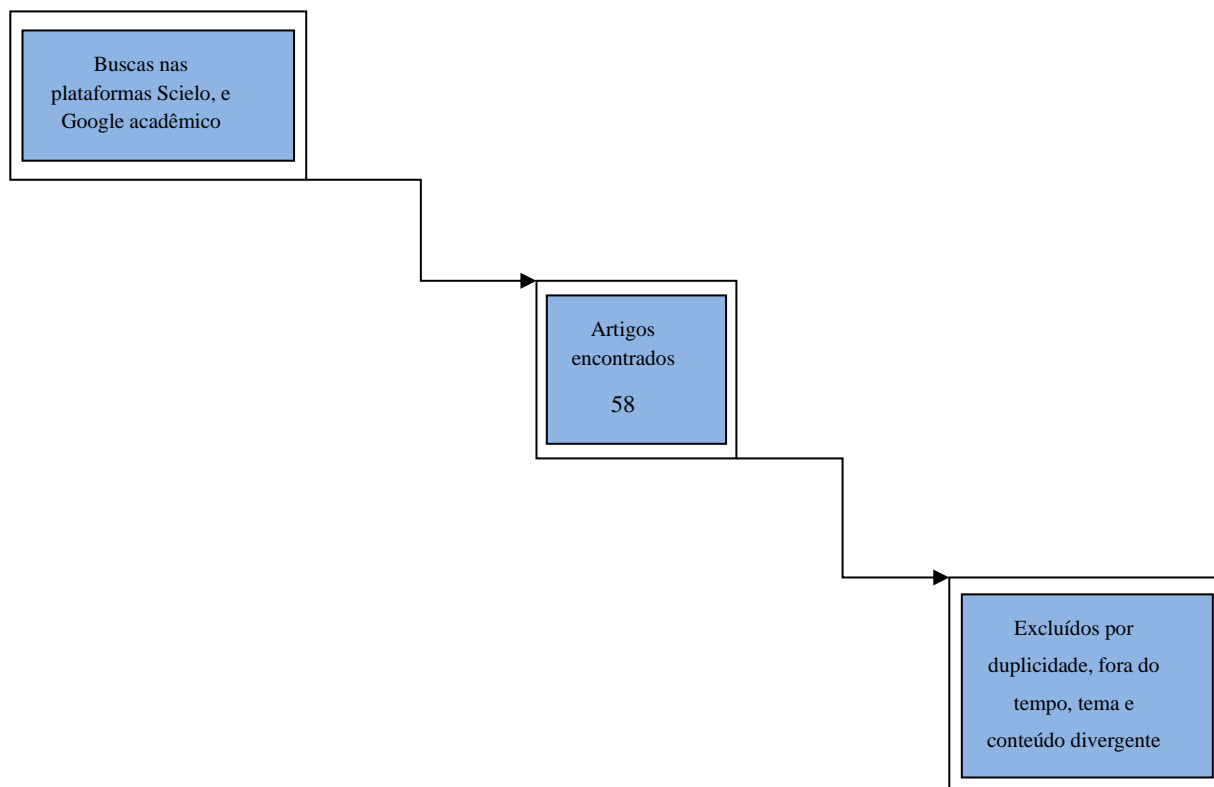
O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica (Cunha et al., 2014), responsável por traçar um panorama da literatura a respeito do tema escolhido, que tem como o objetivo analisar um assunto com visões críticas daquilo que está escrito. O ano de publicação dos artigos científicos que foram utilizados estava entre os anos de 2012 a 2022. Foram consideradas publicações em português, artigos condizentes com o tema abordado, com as seguintes palavras-chaves: Hemofilia; Fatores de coagulação; Diagnóstico.

As bases bibliográficas utilizadas para o desenvolvimento deste artigo foram: Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*) e Google Acadêmico. Para os critérios de exclusão, os artigos que estavam fora do tema proposto, artigos repetidos, artigos com conteúdo divergentes não foram considerados.

Os artigos foram analisados em três etapas:

- Primeira etapa: verificação de artigos nas bases de dados seguindo o contexto de título, resumo, palavras-chaves e exclusão dos que não se encaixam nos critérios estabelecidos.
- Segunda etapa: seleção dos artigos que se encaixam nos critérios de inclusão para uso no desenvolvimento da pesquisa.
- Terceira etapa: leitura dos artigos e seleção dos que apresentam o assunto adequado para esta pesquisa.

Figura 1. Fluxograma de critérios de exclusão e inclusão.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

Abaixo a demonstração com as principais características de artigos analisados, por ordem decrescente do ano de publicação, após critérios de inclusão e exclusão, com os principais objetivos de estudo (Quadro 1).

Quadro 1. Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Rodrigues et al, 2018.	Avaliação comparativa entre os novos métodos e os métodos tradicionais de diagnósticos laboratoriais para as hemofilias: revisão integrativa	Realizar um levantamento bibliográfico com posterior avaliação dos métodos diagnósticos, comparando-os com os diagnósticos atuais, a fim de apontar possíveis técnicas laboratoriais mais promissoras para detecção e acompanhamento dos hemofílicos.	Os métodos padrão de diagnósticos laboratoriais atualmente utilizados para a detecção e acompanhamento das hemofilias proporcionam resultados limitados devido às dificuldades como quantificação de baixos níveis de anticorpos inibidores e diferenciação da hemofilia com as demais coagulopatias.
Pinheiro et al, 2017.	Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura	Fazer um levantamento científico na literatura atual sobre as peculiaridades década tipo de hemofilia e da doença de Von Willebrand, evidenciando aspectos inerentes ao diagnóstico clínico e laboratorial, sempre numa perspectiva fisiológica.	É de suma importância os profissionais terem conhecimento acerca do conceito, fisiopatologia e, principalmente, do diagnóstico das coagulopatias hemorrágicas, uma vez que a semelhança da apresentação clínica dessas afecções pode dificultar esse diagnóstico, interferindo, assim, no estabelecimento de um tratamento.

Ceresetto et al, 2015	Hemofilia adquirida (inibidor do fator VIII adquirido)	E atualizar a hemofilia adquirida tendo em mente o clínico geral, internista ou intensivista, que geralmente será o primeiro a atender o paciente.	Os procedimentos mais simples em um paciente com sangramento grave, como colocação de cateter central ou cateter vesical, podem desencadear complicações maiores devido ao ressangramento. É necessário um diagnóstico rápido, para o qual é essencial pensar nesta doença.
Costa, 2015	Hemofilia: Fisiopatologia e Tratamentos.	É levantar informações sobre a hemofilia, com ênfase na imunopatologia da hemofilia adquirida.	Hemofilia é uma doença hemorrágica que se apresenta de forma hereditária, que é a mais comum ou adquirida.

Fonte: Autores (2022).

4. Histórico da Hemofilia

No decorrer da história, tem existido diversas referências à hemorragias excessivas e inexplicáveis. Os primeiros relatos de Hemofilia humana são do século III DC, relatadas nos escritos judaicos. Existe uma descrição do século II, onde rabinos observaram que crianças ao serem circundadas sangravam descontroladamente quando submetidos à práticas de sua doutrina religiosa. Eles tomaram algumas providências ao observar que o sangramento ocorria, em grande parte, em famílias que tinham histórico de hemorragias nos bebês. E então, os meninos nascidos daquelas famílias ficariam livres da prática (Alcântara, 2019).

No século XII, um médico relatou uma doença que causava a morte dos homens de uma determinada aldeia devido à hemorragias incontroláveis. Mas no século XIX, reconheceu-se que, em certas famílias, havia uma predisposição à hemorragias; efetivamente, o termo hemofilia foi aplicado pela primeira vez em 1828. A doença ficou mais conhecida por suas consequências nas famílias reais da Europa, cabido a seu surgimento súbito entre os filhos da Rainha Victoria, da Grã-Bretanha. Essa doença ficou conhecida como a “doença Real”, porque se dissipou nas famílias reais europeias da Rússia, Prússia e Espanha através dos descendentes da Rainha Victoria (Monte, 2016).

4.1 Caracterização da Hemofilia

A hemofilia pode ser hereditária, congênita ou raramente adquirida. Na doença hereditária, há anormalidade ou deficiência do fator VIII (85% dos casos) ou do IX (15% dos casos), devido à alteração nos genes codificantes das proteínas que os constituem. Enquanto nomeia-se hemofilia, a doença que acomete o fator VIII é um dos distúrbios hemorrágicos hereditários mais comuns e pode apresentar-se sob graus variáveis de deficiência, resultando em tempo prolongado de coagulação sanguínea, a versão que afeta o fator IX é nomeada hemofilia B ou doença de Christmas. Também é importante ressaltar que o nível das hemorragias varia de acordo com o nível da deficiência genética (Ceresetto et al., 2015).

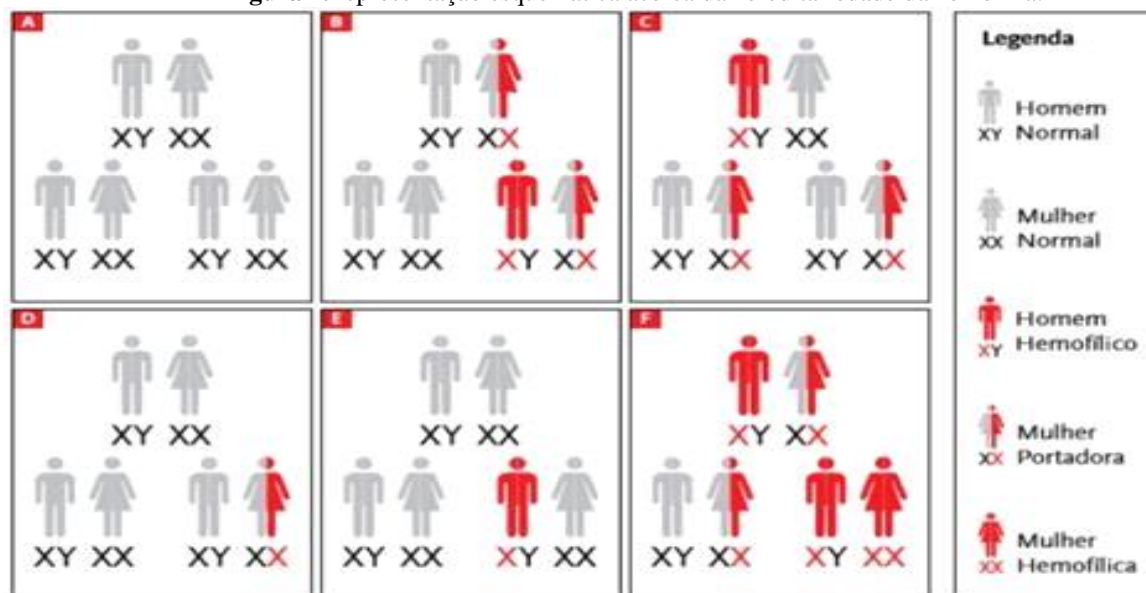
O quadro clínico da hemofilia A é caracterizado por sangramentos nas articulações (hemartroses), na pele, nos músculos, no trato gastrointestinal, no sistema nervoso central ou em qualquer outro local, afetado normalmente por traumatismos, baques, quedas, extrações dentárias e cirurgias. O quadro clínico diferenciado da Hemofilia B pode ser percebido pelas diferentes mutações, onde manifesta hemorragias, sinais e sintomas de hemofilia na infância, mas que na puberdade apresenta um regresso (BRASIL, 2015).

Como esses fatores são transmitidos por meio de traço recessivo ligado ao cromossomo X, a doença é quase exclusiva da população masculina. Contudo, mulheres homozigotas para o traço da doença também são acometidas. Além disso, heterozigotas que sofrem com as hemorragias também vêm sendo descritas na literatura, crê-se que por conta da inativação do cromossomo X normal na maioria das células (Tucunduva, 2017).

Na hemofilia A ocorre a deficiência do fator VIII (FVIII), e na hemofilia B, do fator IX (FIX). Ambas as doenças são de transmissão genética, ligadas ao cromossomo X, portanto, têm manifestações clínicas, na maioria dos casos, nos indivíduos do sexo masculino (Silva, 2015).

Abaixo, a representação da hereditariedade da hemofilia através do quadro demonstrativo.

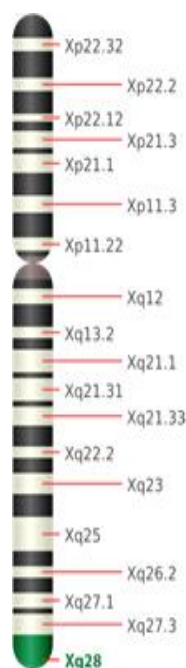
Figura 2. representação esquemática acerca da hereditariedade da hemofilia.



Fonte: BRASIL (2015).

A alteração acontece especificamente no braço longo do cromossomo X, sendo que na hemofilia A o gene comprometido, relacionado à síntese do fator VIII, está em Xq28 e é organizado em 26 éxons e, logo, 25 íntrons. Nesse tipo de hemofilia, 40% dos casos são provenientes de inversão do íntron 22. Já na hemofilia B, o gene comprometido, relacionado à síntese do fator IX, está em Xq27 e é organizado em 8 éxons e, logo, 7 íntrons (Resende 2010).

Figura 3. representação esquemática da cromátide do cromossomo X, destacando-se a localização, em braço longo, Xq28 do gene afetado na hemofilia.



Fonte: Tucunduva (2017).

Já na versão adquirida, responsável por 30% dos casos, há a produção de anticorpos contra os fatores de coagulação, especialmente contra o fator VIII, são os chamados inibidores de coagulação. Diferentemente das hemofilias mais prevalentes, a hemofilia adquirida, por não ter caráter hereditário, costuma aparecer após a quarta década de vida dos pacientes, e não desde a infância, além de seguir proporções semelhantes em ambos os sexos (Fernandes, Pessolato & Fontes, 2012).

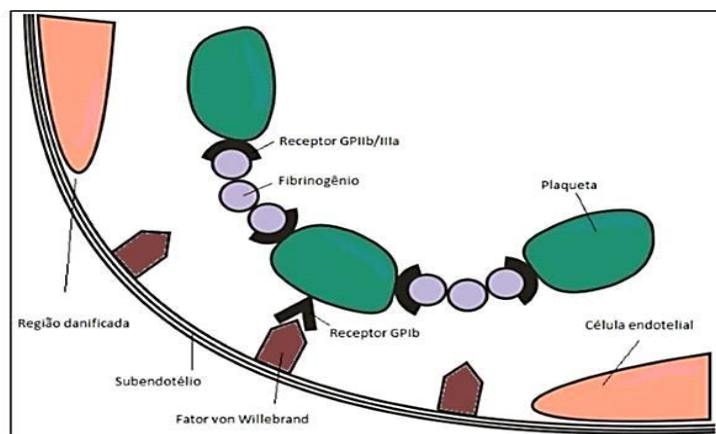
4.2 Fisiologia da coagulação

A formação do coágulo de fibrina no sítio de lesão endotelial representa processo crítico para a manutenção da integridade vascular. Os mecanismos envolvidos nesse processo, constituintes do sistema hemostático, devem ser regulados para simultaneamente, contrapor-se à perda excessiva de sangue e evitar a formação de trombos intravasculares, decorrentes de formação excessiva de fibrina. O equilíbrio funcional dos diferentes “setores” da hemostasia é garantido por uma variedade de mecanismos, envolvendo interações entre proteínas, respostas celulares complexas, e regulação de fluxosanguíneo. A hemostasia é um processo complexo e dinâmico, que compreende os mecanismos fisiológicos que mantêm a estabilidade do sistema circulatório, e é provocada por meio de diversos mecanismos:

- Constrição vascular
- Formação de tampão de plaquetas
- Formação de coágulo sanguíneo, como resultado da coagulação do sangue, e
- Eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo, para o fechamento permanente do orifício do vaso (Rodrigues et al., 2018).

A hemostasia é composta por uma sequência de eventos, e é a tendência existente em alguns organismos para o equilíbrio e conservação de elementos fisiológicos e do metabolismo através de alguns mecanismos de regulação. É um processo bem regulado, complexo e de grande importância para evitar a perda sanguínea, e também para o início do reparo tecidual. Consiste no processo de regulação através do qual um organismo consegue manter o seu equilíbrio. Através desse mecanismo o sangue se mantém nos vasos sanguíneos e fluido, sem que haja hemorragia ou trombos (Costa, 2015).

Figura 4. Formação do tampão plaquetário



Fonte: Rosset (2013).

Formação do tampão plaquetário ocorre no local da lesão, a plaqueta entra em contato com o colágeno vascular e com o Fator de von Willebrand (FVW) promove a agregação das plaquetas. Nessa fase o início do tampão plaquetário é consolidado. A coagulação sanguínea consiste na conversão de uma proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em um polímero insolúvel, a fibrina, por ação de uma enzima denominada trombina (Rosset, 2013).

4.3 A Via Clássica da Coagulação

Em 1964, Davie & Ratnoff propuseram a cascata de coagulação clássica, na qual a ativação inicial provoca uma reação em cadeia que é amplificada logaritmicamente. O processo de coagulação sanguínea é um evento que envolve uma série de fatores e garante que perdas sanguíneas consideráveis não ocorram, onde participam várias substâncias denominadas fatores de coagulação, é dividida em duas vias: uma via intrínseca, que inclui os seguintes fatores: XII, XI, IX, VIII, precalicreína, e cininogênio de alto peso molecular, e uma via extrínseca, que inclui o fator VII. A cascata da coagulação afirma que esse processo é possível por causa de eventos que ocorrem de maneira sequencial (Roberta et al, 2013).

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) (Konkle et al., 2017).

4.4 Manifestações clínicas

Clinicamente, a hemofilia se manifesta por contusões, hemartroses (sangramentos intra-articulares), sangramento nos músculos, sangramentos espontâneos e sangramentos prolongados depois de cortes, sendo as hemofilias A e B indistinguíveis. O grau de deficiência do fator varia de acordo com a gravidade das manifestações hemorrágicas nas hemofilias. São encontrados três graus de severidade da doença: grave, moderado e leve, os portadores de hemofilia severa possuem atividade coagulante de fator VIII ou IX abaixo de 1% do normal, os portadores de hemofilia moderadamente severa possuem

atividade entre 1 a 5% do normal e os portadores de hemofilia leve possuem atividade entre 5 e 30% do normal. Estes dados refletem a existência de diferentes alelos anormais, capazes de manter níveis diferentes de atividade de fator VIII ou IX (Sayago & Lorenzo, 2020).

Nos quadros graves e moderados, os sangramentos repetem-se espontaneamente. Em geral, são hemorragias intramusculares e intra-articulares que desgastam primeiro as cartilagens e depois provocam lesões ósseas. Os principais sintomas são dor forte, aumento da temperatura e restrição de movimento. As articulações mais comprometidas costumam ser joelho, tornozelo e cotovelo. Nos quadros leves, o sangramento ocorre em situações como cirurgias, extração de dentes e traumas (Souza et al, 2013).

5. Diagnóstico Clínico

Clinicamente, as hemofilias A e B são literalmente semelhantes, o histórico familiar é importante e a intensidade dos sintomas varia de acordo com o grau de severidade da doença, conforme a classificação estabelecida pela International Society of Thrombosis and Haemostasis. Pacientes com a forma leve da doença sangram somente após grandes traumas ou cirurgias; aqueles com hemofilia moderada sangram após traumas médios ou cirurgias e os portadores de hemofilia severa podem sangrar espontaneamente (Zago, 2013).

5.1 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da hemofilia baseia-se no resultado de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) prolongado e deficiência de um dos fatores de coagulação. O TTPA valia as vias intrínseca e comum da cascata da coagulação (pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio). O TTPA mostra-se mais sensível à deficiências dos fatores VIII e IX ou fatores da via comum. O coagulograma é um conjunto de exames que deve ser solicitado pelo médico ou dentista para verificar se a coagulação do paciente está normal, sendo fundamental em pré-operatórios. Os testes laboratoriais com resultados anormais são: tempo de coagulação (TC) aumentado, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) aumentado, teste de geração da tromboplastina alterado, consumo de protrombina alterado com protrombina residual do soro aumentado, dosagem dos fatores VIII ou IX alterada com taxas variáveis (Zago, 2013).

É realizado o diagnóstico nas famílias que possuem hemofilia na forma severa ou moderada e precisa ser iniciado pela determinação do sexo do feto. Para esse procedimento há disponível dois meios: 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).

6. Conclusão

A Hemofilia é uma doença que, apesar de largamente estudada, ainda envolve muitos mecanismos complexos de serem entendidos. A hemofilia não deve ser encarada apenas como um problema fisiológico, a parte psicológica da doença também deve ser levada em alta conta. O stress do medo de se machucar pode levar os portadores à ataques de pânico, crises de ansiedade ou depressão. As pesquisas trazem cada vez mais o entendimento acerca dos agentes responsáveis pela hemofilia, como a baixa produção do Fator VIII, suas características hereditárias e genéticas e suas novas formas de

diagnóstico e tratamento. Atualmente um portador dessa doença pode viver normalmente desde que siga um tratamento correto.

Os pacientes com suspeita da doença devem ser encaminhados aos hemocentros de referência de seus estados e municípios para realizarem diagnóstico e tratamento especializados. Atualmente, o tratamento é individualizado, conforme o tipo e gravidade da hemofilia, para que os pacientes não tenham sequelas articulares e possam desfrutar de uma boa qualidade de vida. O tratamento não depende apenas da reposição do fator deficiente, envolvendo também a participação de equipe multidisciplinar.

As novas técnicas que vem sendo desenvolvidas dentro do diagnóstico tem a função de realizar com maior especificidade funções como: análise dos genes F8 (HA) e F9 (HB), inserções e mutações conhecidas ou novas, quantificação do fator VIII. Esses resultados ao serem relacionados com quadro clínico do paciente e outros exames podem auxiliar posteriormente na melhor forma de tratamento e até mesmo ser utilizado como forma de evitar possíveis agravos na evolução da doença.

Desta maneira, se faz necessário fomentar a pesquisa afim de melhor mensurar e compreender individualmente o processo da adesão, da qualidade de vida e a sua correlação.

Referências

- Alcântara, A. L. M. (2019). *Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos*. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília. Brasília, DF, Brasil.
- Bezerra, J. R. P., Tiago, A. C. S., Quintal, J. S., Buriti, M. A., Buriti, M. A., Ribeiro, C. H. M. A., & Silva, M. V. S. (2022). *Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida com hemofilia: revisão integrativa da literatura*. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento. 11 (11), e448111130318. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.30318>
- BRASIL. (2015). *Manual de Hemofilia [Manual]*. Ministério da Saúde. Brasília, Distrito Federal.
- Ceresetto, J. M., Duboscq, C., Fondevila, C., & Tezanos, P. M. (2015). *Hemofilia adquirida (inibidor adquirido del factor VIII)*. Medicina (B. Aires). 75(4): 231. ISSN 0025-7680
- Colombo, R. T., & Zanusso, G. Jr. (2013). *Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento*. Infarma Ciências Farmacêuticas. 25 (3): 155-162. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v25.e3.a2013.pp155-162>
- Costa, P. M. (2015). *Hemofilias: uma abordagem atualizada (Dissertação de Mestrado)*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Croteau, S. E. (2018). *Evolving complexity in hemophilia management*. Pediatr Clin North Am. 65(3):407-25. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.01.004>
- Cunha, P. L. P., Cunha, C. S., & Alves, P. F. (2014). *Revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. [Manual]*. Revista Anima Educação. 6(3), 1-63. Belo Horizonte.
- Fernandes, A. C., Pessolato, A. G. T., & Fontes, A. M. (2012). Hemofilia B sob um olhar panorâmico. *Rev. Univ.Vale do Rio Verde*. 10(1): 275-89. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.275289>
- Konkle, B. A. Huston, H., & Nakaya, F. S. (2017). Hemophilia A. *GeneReviews®*. University of Washington.
- Monte, M. F. L. (2016). *Perfil clínico e epidemiológico de pacientes hemofílicos atendidos no centro de hematologia e hemoterapia do Piauí- HEMOPI (Dissertação de Mestrado em Farmacologia)*. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- Pinheiro, Y. T., Silva, E. C. L., Maciel, M. A., & Sousa, E. T. (2017). *Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura*. Arch Health Invest. <https://doi.org/10.21270/archi.v6i5.2060>
- Ribeiro, J. P. Q. S., Magosso, W. R., Severino, A. D., Caricilli, B. B., Santos, L. M. T., Carvalho, M. P., & Spazini, A. O. (2021). *Aspectos genéticos da hemofilia a Revisão de literatura*. Brazilian Journal of Development. 7 (5), 48349-48362. <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29758>
- Rodrigues, L.M. L., Lobo, G. S., Antunes, S. R., & Feio, D. C. A. (2018). *Avaliação comparativa entre os novos métodos e os métodos tradicionais de diagnósticos laboratoriais para as hemofilias: revisão integrativa*. Rev. RBAC. 2(50), 111-117. 10.21877/2448-3877.201800706
- Rosset, C. (2013). *Genética, patologia molecular e formação de inibidores anti-FVIII na Hemofilia A (Dissertação de Pós- Graduação)*. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Biociências, Departamento de Genética, Porto Alegre.

Rossi, M. B. (2013). *Hemofilia: o cuidado e a dimensão psicológica do adoecimento (Trabalho de Conclusão de Curso)*. Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo.

Sayago, M., & Lorenzo, C. (2020). *O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde*. Interface (Botucatu). <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>

Silva, T. (2015). *Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na fundação HEMOMINAS* (Dissertação Mestrado). Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Pesquisas René Rachou, Epidemiologia, Belo Horizonte.

Souza, E. T., Veloso, H. H., Silva, N. A., & Araújo, J. S. M. (2013). *Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba*. Rev Odontol Bras Central, 21(61). <https://doi.org/10.36065/robrac.v22i61.769>

Tucunduva, A. C. (2017). *Caracterização de fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de inibidores em pacientes com hemofilia A*. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo.

Zago, A. M., Falcão, R. P., & Pasquini, R. (2013). *Tratado de Hematologia*: Editora Atheneu.