

Aspectos genéticos da hemofilia a Revisão de literatura

Genetic aspects of hemophilia a Literature review

DOI:10.34117/bjdv7n5-304

Recebimento dos originais: 07/04/2021

Aceitação para publicação: 14/05/2021

João Paulo Quirino da Silveira Ribeiro

Discente de medicina

Universidade Brasil

Endereço: Estrada projetada F-1 .s/n - fazenda Santa Rita - Fernandópolis SP, 15600-000

E-mail: tocasilveira_@hotmail.com

Wilson Rodrigo Magosso

Discente de medicina

Universidade Brasil

Endereço: Estrada projetada F-1 .s/n - fazenda Santa Rita - Fernandópolis SP, 15600-000

E-mail: wilsonmagosso@hotmail.com

Amanda Domingues Severino

Discente de medicina

Universidade brasil

Endereço: Travessa Antônio Martins de Sousa nº84 Ap. 12, Santa Helena- Fernandópolis SP, 15607120

E-mail: manda.domingues@hotmail.com

Bianca Benito Caricilli

Discente de medicina

Universidade Brasil

Endereço: Rua Paraná nº 576 Ap. 4063, Agua vermelha- Fernandópolis SP, 15600091

E-mail: biacaricilli@hotmail.com

Lahis Mourão Teodora dos Santos

Discente de medicina

Universidade Brasil

Endereço: Estrada projetada F-1 .s/n - fazenda Santa Rita - Fernandópolis SP, 15600-000

E-mail: lahismourao@gmail.com

Marcelo de Paula Carvalho

Discente de medicina

Universidade Brasil

Endereço: Estrada projetada F-1 .s/n - fazenda Santa Rita - Fernandópolis SP, 15600-000

E-mail: marcelodepaulacarvalho@gmail.com

Amanda Oliva Spaziani

Médica, residente de ortopedia e traumatologia.
Hospital Ensino Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis
Endereço: Av Afonso Cafaro, Fernandópolis, SP – 15600-000
E-mail: spazianimedicina@gmail.com

RESUMO

A hemofilia A é uma patologia de caráter hereditário, ligada ao cromossomo X. Sua incidência é de 1 a cada 10.000 nascidos vivos, atingindo cerca de 400.000 pessoas no mundo, sendo os homens os mais afetados. Atualmente, é classificada de acordo com a concentração de fator VIII no sangue, em grave, moderada ou leve. Os portadores de hemofilia apresentam incapacidade de coagular diante a um sangramento de origem externa ou interna, e podem ter dificuldade de realizar movimentos motores e em quadros mais potencializados a artralgia. Afim de realizar o diagnóstico de hemofilia, verifica-se a dosagem do Fator VIII no endotélio sanguíneo. Além disso, deve-se considerar o histórico familiar e o acontecimento de episódios hemorrágicos, e assim o resultado é obtido por meio da porcentagem em relação ao perfil normal. O tratamento deve ser contínuo, através da infusão endovenosa de fator VIII com base no grau de manifestação clínica da doença.

Palavras chaves: hemofilia a, fator VIII, gene.

ABSTRACT

Hemophilia A is a hereditary condition linked to the X chromosome. Its incidence is 1 in every 10,000 live births, affecting around 400,000 people worldwide, with men being the most affected. Currently, it is classified according to the concentration of factor VIII in the blood, as severe, moderate or mild. People with hemophilia have an inability to coagulate in the face of bleeding of external or internal origin, and may have difficulty performing motor movements and in arthralgia cases that are more potentiated. In order to make the diagnosis of hemophilia, the dosage of Factor VIII is verified in the blood endothelium. In addition, family history and the occurrence of hemorrhagic episodes should be considered, and so the result is obtained by means of the percentage in relation to the normal profile. Treatment must be continuous, through the intravenous infusion of factor VIII based on the degree of clinical manifestation of the disease.

Keywords: hemophilia a, factor VIII, gene.

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo sexual X, em que o portador não apresenta ou há produção imperfeita do fator VIII (Tipo A ou Clássica/cromossomo Xq28) ou o fator IX (Tipo B ou Doença de Christimas/cromossomo Xq27.1 e Xq27.2). 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%)¹.

Diante disso, trata-se de uma patologia que atinge principalmente homens. Quando relacionado a incidência na população mundial, a do Tipo A ocorre em 1 a cada 10.000 (85% dos casos) e a do Tipo B é de 1 a cada 100.000 (15% dos casos) ¹.

Há ainda um terceiro tipo de hemofilia, a do tipo C ou Síndrome de Rosenthal, a qual está relacionada a um cromossomo autossomo. O gene está localizado no cromossomo 4q35 e o fator de coagulação afetado é o XI. Sua incidência é rara e afeta ambos os sexos de maneira equivalente, principalmente a população judaica asquenazim ².

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 ².

Além disso, 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 ³.

Por fim, na presença desses sintomas deve-se buscar manter a hemostasia - conjunto de mecanismos pelos quais se mantêm o sangue fluido dentro do vaso, fazendo uso de administração endovenosa dos fatores de coagulação a fim de interromper o sangramento ou procurar atendimento médico especializado ².

O tratamento consiste em realizar a infusão intravenosa dos fatores de coagulação. O indicado é, em casos graves, de uma a três doses por semana durante tempo indeterminado, já em casos moderados ou leves, de uma dose por uma semana em um período compreendido de 3 a 12 meses. Sobretudo, há contraindicações relacionadas à alguns medicamentos, como aspirina, heparina, varfarina, anti-inflamatórios não hormonais e determinados analgésicos, os quais atuam como anticoagulantes ³.

Considerando a importância do tema, esse trabalho visa revisar o disponível na literatura recente acerca do tema hemofilia.

2 MATERIAL E METÓDOS

Foi realizada uma pesquisa de artigos na base de dados da biblioteca online SciELO Public Health, utilizando-se as palavras-chave: hemofilia a, fator VIII, endothelial cells, inibidores, no período de 2005 a 2014. Também foram consultados artigos na plataforma WordPress e PubMed, e no livro de Genética Humana Borges e Osório, que continham informações relacionadas a hemofilia. Os artigos selecionados estão na versão completa e estavam disponíveis gratuitamente, que atendiam ao objetivo do estudo e que não eram

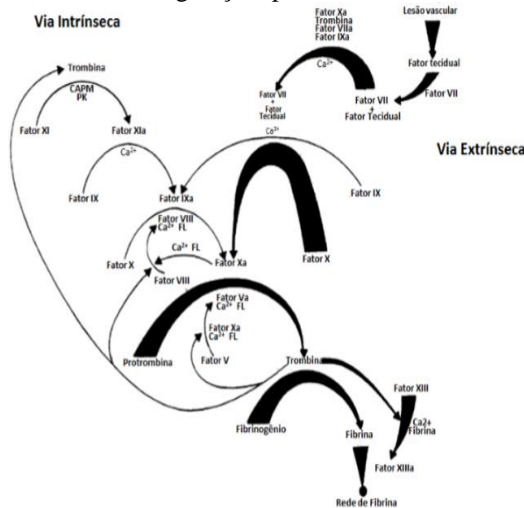
artigos de revisão e o livro na mais recente edição. A partir desta metodologia, foi possível selecionar um total de 17 artigos, dos quais 13 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A globulina anti-hemofílica, também conhecida por Hemofilia A, está relacionada com o cromossomo sexual X. A concentração do Fator VIII no endotélio classifica a doença em três graus: Leve, de 5 a 25%; moderada, de 1 a 5% e grave, menor de 1%. Por se tratar de uma recessividade do gene (localizado no braço longo, região 2, banda 8), a patologia acomete principalmente homens, em proporção de 1:5.000 nascidos. Este pode sofrer alterações de deleção; de mutações pontuais silenciosa, de sentido trocado e sem sentido; inserções de bases nitrogenadas e inversões, causando defeitos na produção do Fator VIII. Em células germinativas masculinas, as mutações pontuais são as mais comuns; já nas células germinativas femininas, as deleções são as que prevalecem; estes casos são possíveis consequências da ocorrência de uma desigual permutação entre as cromátides do cromossomo X ⁴.

Os pacientes com hemofilia A apresentam baixa ou ausência de concentração do fator VIII (FVIII), o qual é sintetizado em células hepáticas e, principalmente, em células do endotélio nos vasos sanguíneos. O gene LMAN1 é responsável pela codificação da Proteína ERGIC-53 (lectina de ligação a manose-1), essa sofre glicosilação no retículo endoplasmático rugoso, para depois ser enviado ao Complexo de Golgi, onde sofrerá sulfatação e clivagens proteolíticas ⁵.

Figura 01: Cascata de coagulação, pelas vias intrínseca e extrínseca.



O Fator VIII é ativado pela trombina e pelo fator X, e reduz rapidamente a afinidade com o fator de von Willebrand (participação na homeostasia na interação entre plaquetas e paredes do endotélio; e carreador do FVIII no plasma sanguíneo para aumentar sua meia vida, que normalmente varia de 12-15 horas). Quando se junta ao fator IX, fosfolipídios e íons cálcio, formam o complexo tenase, atuando em seguida sobre o fator X, ativando-o. O fator X, em sua forma ativada, participa da mudança da protrombina em trombina, que é a principal enzima da cascata de coagulação, cuja função é converter fibrinogênio em fibrina, responsável em formar uma camada que detém hemorragias, em ação conjunta com as plaquetas ⁶.

Além disso, 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores contra o Fator VIII, os quais são anticorpos gerados pelo paciente devido a infusão deste, sendo mais este quadro mais comum em pacientes classificados como grave. Os pacientes que desenvolvem o inibidor não respondem adequadamente a infusão de fator-VIII e podem ter agravo dos sangramentos. E, um pequeno número de casos, as hemorragias não cessam com a infusão de fator VIII e o paciente precisa usar um aglomerado de complexo protrombínico e fator VII ativado para adequar o tratamento ⁷.

A partir de 2004, a Coordenação-geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) criou uma política de atenção aos portadores de coagulopatias hereditárias, em conta de o Brasil ser o terceiro país do mundo com maior número de pacientes com enfermidades do sangue. Esse projeto visa o fornecimento de pró- coagulantes e desenvolvimento e apoio da assistência à esses pacientes ⁸.

As políticas de atenção aos pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea passaram por diversas ações, feitas pelo Ministério da Saúde. De início, tratamentos como, por exemplo, a Imunotolerância e profilaxia primária, asseguraram uma melhoria na qualidade de vida dos portadores. Em seguida, o tratamento domiciliar começou a ser considerado de prevenção e promoção à saúde, já que se aumentaram as doses domiciliares, recomendada pelo Ministério da Saúde e oferecida pelo SUS ⁷.

Por fim, aconselhou-se a Profilaxia Secundária, que pode ser realizada de duas maneiras: a de curta e longa duração. Na categoria efêmera, a profilaxia, com reposição do fator coagulante, é aplicada de forma alternada por tempo determinado (3 a 12 meses) para tratamento de sangramentos reiterado e imbróglia. Pode ser aplicado a pacientes das várias formas de hemofilias. Já no uso prolongado, o tratamento de restituição é aplicado de modo periódico e contínuo de longa duração (45 semanas por ano), começando logo

depois de duas ou mais hemartroses (sangramento para o interior da articulação) ou depois dos dois anos de idade ⁹.

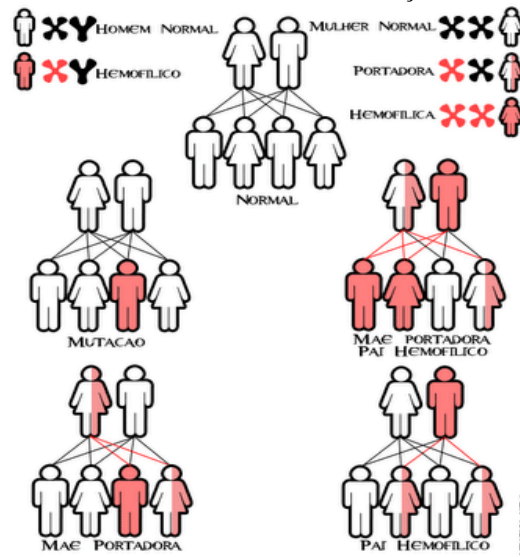
A precaução secundária de longevidade é indicada somente a pacientes com hemofilia A ou B grave. O síncrono de medidas filiados pelo Ministério de Saúde possibilitou que em maio de 2014 houve a condecoração da Federação Mundial da Hemofilia à Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério de Saúde por conta da ajuda na promoção da precaução e tratamento das pessoas com hemofilia e também outras doenças hemorrágicas no Brasil ⁵.

Pacientes hemofílicos devem administrar o Fator VIII continuamente, com objetivo de minimizar os efeitos da baixa concentração do mesmo. Contudo, aproximadamente 10% a 15% dos casos ocorre o desenvolvimento de aloanticorpos (reação com antígenos externos) contra a proteína de origem externa. Os anti- FVIII, são também chamados de inibidores, e neutralizam a atividade do fator no plasma, e compreendem uma resposta imune a administração da proteína exógena. No entanto, o tratamento com inibidores dos aloanticorpos tem limitada acessibilidade, por seu alto custo ¹.

Por se tratar de uma patologia que afetas genes de herança recessiva ligada ao cromossomo X, podemos observar dois genótipos possíveis para homens - X^hY (*afetado*) e X^HY (*normal*) - e três para mulheres - X^HX^H (*normal*); X^HX^h (*portadora*); e X^hX^h (*afetada*) ².

Dessa forma, devido ao padrão de herança, podemos observar que mulheres com a doença podem transmitir o gene com problemas para suas filhas e filhos, já o homem afetado, por sua vez, pode passar o gene defeituoso apenas para sua filha ⁵. Conforme a figura a seguir:

Figura 02: Transmissão de hemofilia A, uma doença recessiva ligada ao X.



Os sintomas da hemofilia A são diversos, contudo, alguns deles são característicos como: sangramentos internos ou externos, que podem ocorrer em diversas partes do corpo, sendo mais comum na musculatura estriada esquelética e nas articulações, podendo causar sequelas nos casos mais graves, como a artropatia hemofílica. Neste caso, há a ocorrência de dor e edema nas articulações, podendo levar a algum tipo de dificuldade ou déficit na locomoção motora; em casos extremos, há uma atrofia muscular. Os sangramentos podem surgir espontaneamente ou ocasionados por traumas leves ou graves ¹⁰.

Dentre os diversos tipos de sangramentos prolongados causados pela doença, um muito comum, são os sangramentos intracranianos, que antigamente eram a principal causa de morte entre os hemofílicos, por falta de um tratamento efetivo contra essas crises hemorrágicas. Ocorre em 10% dos pacientes com o distúrbio e possui uma mortalidade de 30%. É a segunda maior causa de morte em pacientes hemofílicos, atrás somente do HIV ¹¹.

Outros sintomas são: hemorragias intra-articulares, luxações articulares, rigidez da articulação, hematomas intramusculares que podem causar compressão de nervos periféricos, hematomas retroperitoneais, hematúria e sangramentos do trato gastrointestinal. Hematomas orofaríngeos também são comuns em indivíduos hemofílicos, extremamente perigoso para os pacientes, podendo-os levar a morte por asfixia devido à obstrução de vias aéreas. “Pseudotumores” podem vir a ocorrer em alguns tecidos específicos, como: músculo esquelético, ossos longos, dedos das mãos e pés, facilitando a ocorrência de fraturas ósseas patológicas. Hematêmese, expectoração

com sangue, mudança na cor das fezes, geralmente torna-se mais negra. Situações de hemorragia também podem vir a ocorrer já nos primeiros anos de vida do paciente, com o aparecimento de manchas roxas que se tornam mais nítidas quando a criança começa a se levantar e cair ¹².

Além disso, existe a ocorrência de hematomas pelo corpo. Por fim, outros sintomas são frequentes tais como: dores pelo corpo, aumento da temperatura, derrame articular, e sangramento das mucosas oral, nasal, uretral e pele, pois tratam-se de locais sensíveis que são estressados em portadores de Hemofilia A ¹³.

Para o diagnóstico de hemofilia realiza-se a dosagem do Fator VIII no endotélio sanguíneo, sendo considerado o nível normal de 1UI/ml (100%). A partir disso, a patologia é classificada a partir de sua concentração, em grave: menor de 0,01 UI/ml (inferior a 1%); moderada: entre 0,01 e 0,05 UI/ml (1% a 5%); e leve: maior de 0,05 a 0,40UI/ml (5% a 40%). Além disso, deve-se considerar o histórico familiar e a ocorrência de episódios hemorrágicos, porém cerca de 20 a 30% dos pacientes com hemofilia não apresentam episódios de manifestação da hemofilia na família ¹⁴.

O diagnóstico genético leva em consideração a sequência de DNA ou RNA e divide-se em dois tipos de estudos: estudos diretos, o qual identifica a mutação causadora da doença por sequenciação direta de DNA do gene (representado por suas regiões mais importantes: Framework codificação, sequências de splicing, região promotora etc); e estudos indiretos, utilizando da análise de ligação e empregam marcadores específicos, os quais são sequências de DNA que revelam polimorfismos. Para isso, usa-se os exames de PCR (detecta a inversão do íntron 22) e Southern blot (identifica o tipo de mutação, causada por grandes deleções, inserções ou rearranjos) e assim sua provável transmissão a novos descendentes ¹⁵.

O teste da tromboplastina parcial ativada é feito usando o plasma extraído de sangue citratado, onde acrescenta um ativador de contato (que ativa o fator XII). O tempo para a formação do coágulo de fibrina é cronometrado, consiste em fazer a comparação com o teste realizado com o plasma controle de um indivíduo sem anormalidades. O resultado é obtido por meio da porcentagem em relação ao perfil normal ¹⁶.

O teste da tromboplastina parcial ativada avalia a via intrínseca da coagulação (fatores XII, XI, IX e VIII) e a via comum (fatores II, X, V e I). (FILHO GB, 2013). É o teste de triagem para a avaliação dos fatores das vias intrínseca e comum da coagulação. Detecta as deficiências dos fatores VIII, IX, XI e XII, precalicreína e cininogênio de alto

peso molecular. Dependendo da sensibilidade do reagente, o TTPA pode ser mais sensível às deficiências de fator VIII e IX, e menos sensível às deficiências dos fatores XI e XII ou dos fatores envolvidos na via comum. É usado como teste de triagem para deficiências de fator, e a presença de inibidores. (BRASIL,2012). O Tempo de Protrombina (TP) avalia a via extrínseca e a via comum, fatores VII, X, V, II e o fibrinogênio. Encontra-se aumentado em casos de deficiência de fibrinogênio, dos fatores e em pacientes que fazem o uso de 16 anticoagulantes, nas doenças hepáticas e deficiência de vitamina K. Após a adição de tromboplastina (fator III) e o cálcio, à 37°C, a adição de um excesso de tromboplastina promoverá a ativação de todo o fator VII ¹⁷.

O diagnóstico laboratorial do paciente hemofílico deve conter os testes de Tempo de protombina, O teste da tromboplastina parcial ativada, pois avaliam o segundo tempo da hemostasia. O tempo de sangramento e contagem de plaquetas avalia o primeiro tempo da hemostasia ¹⁷.

O esperado é que se tenha TP normal, pois este avalia a via extrínseca da coagulação sanguínea, o TTPa alterado, por avaliar a via intrínseca da coagulação sanguínea, onde tanto o fator VIII quanto o IX participam, e o tempo de sangramento e a contagem de plaquetas normais. A realização do tempo de sangramento e da contagem de plaquetas deve ser feita para afastar a possibilidade de doença de Von Willebrand, que também está associada à deficiência do fator VIII. Mas diante desse quadro laboratorial deve ser feita a dosagem específica dos fatores VIII e IX, muito importante ser feito o diagnóstico laboratorial de qual fator está deficiente, porque o tratamento das hemofilias A e B é divergente ¹⁵.

Muitas décadas atrás não existia nenhuma medida para tratamento da hemofilia A. Um médico, ao se interessar em procurar uma origem e cura para a doença, em 1840, realizou uma transfusão sanguínea em um paciente hemofílico, estancando sua hemorragia imediatamente. Desse modo, a busca por uma cura e atenção à doença não parou até os dias atuais. A partir dos anos de 1960 até 1990 houve diversas administrações sobre o tratamento da hemofilia, como transfusões do plasma humano, possibilidades de profilaxias, intervenções cirúrgicas e obtenção de inibidores do fator VIII. No momento em que a hemofilia é diagnosticada, há dois tipos de tratamento: o profilático e o de episódios hemorrágicos com recombinação genética ¹⁴.

Esse tipo previne as hemorragias repentinas e incontroláveis, com a aplicação de injeções do fator de coagulação VIII de 2 a 3 vezes por semana. O tratamento promove uma diminuição das hemorragias na articulação, da dor e internação em hospitais ¹⁰. A eficácia se dá com a necessidade do indivíduo, e quanto mais cedo diagnosticado, maior será a chance de começar um tratamento, e assim, conseqüentemente, maior será a profilaxia ¹¹.

Figura 03: Medicação fornecida pelo Mistério da saúde nos Hemocentros, a fim de garantir tratamento profilático aos hemofílicos.



A imunotolerância é o tratamento utilizado aos pacientes com hemofilia A congênita com desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII. Esse tipo de tratamento oferecido trata-se da infusão do FVIII três vezes por semana, em tempo prolongado. Em até 80% dos casos de pacientes hemofílicos, pode ocorrer a cura do inibidor ¹⁷.

O tratamento com recombinação gênica também chamado de "terapia de reposição de fatores", o tratamento é constituído de uma mistura dos concentrados do plasma do doente hemofílico, fabricados por engenharia recombinante, até se obter um produto final: o fator VIII, que no caso estaria em falta. Junto a isso, adiciona-se água, para posteriormente, ser introduzido via endovenosa ¹⁰.

Além disso, há também uma via alternativa de tratamento para os que desenvolvem o inibidor do fator VIII, sendo um desafio da atualidade, por ter um alto custo social e econômico. Essa recombinação gênica foi desenvolvida para promover uma diminuição no agravamento da doença, se não tratados rapidamente. O complexo protrombínico (PCCs) pode ativar a formação de um coágulo e parar a hemorragia e suprir a insuficiência do FVIII. Nos episódios de hemorragia e inibidor devem ser avaliados a gravidade do sangramento (leve, moderado ou grave), o inibidor, resposta de memória rápida e o conhecimento da resposta clínica dos pacientes hemofílicos ³.

Os concentrados dos fatores coagulantes possibilitam um tratamento profilático e a manutenção de uma vida normal, já que os inibidores se ligam a eles (fator VIII ou IX) e neutralizam o tratamento utilizado, e, com isso, a hemorragia não é controlada. Este concentrado tem uma ação curta e necessita-se de muitas doses de 2 a 4 horas para o controle da hemorragia ².

O fator VIII recombinante, conhecido como Hemo-8r, é considerado o tratamento para hemofilia A mais moderno no mundo. Em dezembro de 2014, os produtos foram disponibilizados e distribuídos no SUS -542,5 milhões unidades de FVIII recombinante entre os anos de 2013 e 2015- com a marca da Hemobrás (por tratar-se de uma parceria pública privada, para o desenvolvimento tecnológico da produção desse medicamento) ⁸.

Segundo o coordenador-geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, João Baccara: “Estamos utilizando esse tratamento pela facilidade da produção, já que independe das doações de sangue, como acontece com o fator VIII plasmático”. De acordo com ele, o Brasil não tem condições de produzir o fator VIII plasmático para todos os pacientes hemofílicos, então, desse modo, o recombinante supre a produção do fator plasmático. Uma das facilidades do FVIII recombinante é o de não depender de doações sanguíneas, e assim, portanto, “somado ao fator plasmático, o Ministério tem condições de ampliar a oferta dos produtos e o acesso dos hemofílicos ao tratamento”, complementa Baccara ⁷.

A distribuição de Fator VIII recombinante ocorre de forma regular e corresponde a 70% da necessidade mensal utilizado no tratamento dos pacientes com hemofilia A e os outros 30% da procura são recebidos com Fator VIII plasmático e distribuídos para pacientes com mais de 30 anos de idade por questões de programação. No ano de 2014 foram oferecidas à Hemorrede Pública nacional cerca de 625 milhões de UI de Fator VIII, suplantando a meta de 3 UI per capita recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia. No mesmo ano, a forma de tratamento Profilaxia Primária e Imunotolerância foram decretadas em Portarias Ministeriais 364 e 478, na devida ordem ⁹.

4 CONCLUSÃO

A partir do estudo de revisão de literatura apresentado, podemos afirmar que a Hemofilia A é doença de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X.

Existem sintomas característicos, dentre eles destacam-se sangramentos de origem interna ou externa, com dificuldade de coagulação, e em graus mais graves da doença

existe a possibilidade de hemorragias em articulações e músculos que podem gerar deficiência motora.

Trata-se de uma patologia de alta incidência, e apesar de não apresentar cura, os portadores podem ter uma qualidade de vida normal, utilizando-se do tratamento descrito.

REFERÊNCIAS

- [1] EVERETT, L.A., CLEUREN, A.C.A., KHORIATY, R.N., GINSBURG, D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood journal*, vol 123 (24), pag. 3697-3705, 2014.
- [2] Nunes, A.A., Rodrigues, B.S.C., Soares, E.M., Soares, S., Miranzi, S.S. C. Qualidade de vida de pacientes hemofílicos acompanhados em ambulatório de hematologia. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* vol.31 no.6 São Paulo, 2009 Epub, Nov 27, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842009000600012.
- [3] Pio, S. F., Oliveira, G.C., Rezende, S.M. As bases moleculares da hemofilia A. *Rev. Assoc. Med. Bras.* vol.55 no.2, São Paulo, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010442302009000200029&script=sci_arttext&tlng=es.
- [4] Chaves, D.G., Rodrigues, C.V., Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* vol.31 no.5, São Paulo, 2009. Epub, Sep 11, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500018.
- [5] Vrabic1, A.C.A. Ribeiro C.A, Ohara C.V.S, Borba, R.I.H. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. *Acta Paul Enferm*, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v25n2/a08v25n2.pdf>.
- [6] Osório, M.R.B., Robinson, W.M., *Genética Humana*, 3ª edição, pág.439 - 443. Porto Alegre, ed. Artmed, 2013.
- [7] Rodrigues, N.C.A. HEMOFILIA: Origem, transmissão e terapia gênica. *Biologia Celular e Molecular*, Dep. De Química. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa. Disponível em: <https://bgnaescola.files.wordpress.com/2010/11/hemofilia.pdf>.
- [8] Brasil, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.
- [9] Federação Brasileira de Hemofilia. Acessado em 18 de Novembro de 2016. Disponível em: http://www.hemofiliabrasil.org.br/noticias.php?cod_noticia=99.
- [10] Brasil, Ministério da Saúde. Ministério da Saúde avança no tratamento da hemofilia no País. Portal Brasil. Publicado dia 17/04/2015. Acessado: 19/11/2016. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/avancos-no-tratamento-da-hemofilia-pelo-sus-beneficiam-pacientes>.
- [11] Brasil. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação- Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2011–2012. Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- [13] Filho, G.B., Bogliolo Patologia Geral, 5ª edição, Belo Horizonte, ed. Guanabara Koogan.
- [14] Silva, P.H.; Hashimoto, Y.; Coagulação: Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Secundária. Rio de Janeiro, ed.Revinter Ltda., 2006. 30-5 p.
- [15] COLOMBO, Roberta Truzzi ; JÚNIOR, Gerson Januzzo. Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. Maringá: infarma, V. 25, Nº 3, 2013.
- [16] ALMAGRO, V.; Delfina. Hemofilia A adquirida. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter, Ciudad de la Habana, v. 26, n. 3, p. 174-185, dic. 2010 . Disponível em <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892010000300001&lng=es&nrm=iso>. Acesso em 18 nov. 2016.
- [17] Brasil, Ministério da Saúde. TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA HEMOFILIA. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA. COORDENAÇÃO GERAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS. Publicado: 12/04/2016. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/12/Anexo-I---Termo-de-consentimento.pdf>.