

Artigo científico

Características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da Hemofilia A: uma revisão de literatura

Clinical, epidemiological and therapeutic characteristics of Hemophilia A: a literature review

Lucas Lucena de Vasconcelos Rocha¹, Vanessa de Arêa Leão Ramos de Oliveira¹, Gabriele Frota Coelho¹, Jarden Vasconcelos Freitas¹, Lara de Oliveira Melo¹, Vinicius Soares Ferreira Gomes¹, Wernner Vasconcelos Bombonato¹ & Maria Auxiliadora Silva Oliveira²

¹Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Inta – UNINTA-Sobral/Ceará; Membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia – LAEH. E-mail: lucaslucenarocha@gmail.com, vanessaarealeao@gmail.com, grotacoelho@gmail.com, jardenaz@gmail.com, laramelo155@gmail.com, viniciusfg35@gmail.com, wernnervasconcelos@gmail.com;

²Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Inta – UNINTA-Sobral/Ceará; Orientadora da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia – LAEH. E-mail: auxiliadora.oliveira@uninta.edu.br.

Resumo: A Hemofilia é uma condição genética recessiva ligada ao cromossomo X, crônica e rara, caracterizada por alteração no sistema de coagulação do sangue que gera permanente risco de hemorragia espontânea e tem como principal manifestação clínica a hemorragia. O objetivo desta revisão de literatura é analisar os principais aspectos das Hemofilias A e B, destacando a Hemofilia A, abordando as suas características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas. As bases de dados consultadas que foram utilizadas para a formação da metodologia nessa revisão de literatura foram: *Google Acadêmico*, *PubMed* e *Scielo* (Scientific Electronic Library), todos obtidos através da *internet*, utilizando os descritores: “hemofilia A”, “revisão de literatura”, “fator VIII”, “características epidemiológicas”, “terapêuticas”, “clínicas”. A hemofilia é uma doença que tem como principal manifestação clínica a hemorragia presente no paciente. A hemofilia A ocorre em todas as regiões geográficas, etnias e grupos socioeconômicos, mas há uma grande variação na sua incidência e prevalência entre os países, devido a fatores como o tratamento disponível, o registro dos casos, o acesso ao diagnóstico e a mortalidade associada. A terapêutica se concentra na prevenção e tratamento de sangramentos devido a deficiências de fatores de coagulação.

Palavras-chave: Hemofilia A; Hemofilia B; Epidemiologia.

Abstract: Hemophilia is a recessive genetic condition linked to the X chromosome, chronic and rare, characterized by alterations in the blood coagulation system that generates a permanent risk of spontaneous hemorrhage and its main clinical manifestation is hemorrhage. The objective of this literature review is to analyze the main aspects of Hemophilia A and B, highlighting Hemophilia A, addressing its clinical, epidemiological and therapeutic characteristics. The databases consulted that were used to form the methodology in this literature review were: Google Scholar, PubMed and Scielo (Scientific Electronic Library), all obtained via the internet, using the descriptors: “hemophilia A”, “literature review”, “factor VIII”, “epidemiological characteristics”, “therapeutic”, “clinical”. Hemophilia is a disease whose main clinical manifestation is hemorrhage present in the patient. Hemophilia A occurs in all geographic regions, ethnicities and groups socioeconomic factors, but there is a wide variation in its incidence and prevalence between countries, due to factors such as available treatment, case registration, access to diagnosis and associated mortality. Therapy focuses on the prevention and treatment of bleeding due to deficiencies of clotting factors.

Keywords: Hemophilia A; Hemophilia B; Epidemiology.

1 Introdução

A hemofilia é uma condição genética, crônica e rara, caracterizada por alteração no sistema de coagulação do sangue que gera permanente risco de hemorragia espontânea. O tratamento se dá pela reposição de fator de coagulação VII ou IX (FC VIII ou FC IX), a fim de evitar sangramentos e, cumulativamente, sequelas que afetam atividades diárias e a

qualidade de vida das pessoas afetadas (GÓIS, RABELO, MARQUES et al., 2022).

Por ser uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, a hemofilia A afeta quase exclusivamente homens. Homens possuem um único alelo de fator VIII (XY) enquanto as mulheres possuem dois alelos (XX). Homens com um alelo com mutação (XHY, hemozigose) terão a doença, enquanto mulheres com um único alelo com mutação

(XHX, heterozigose) serão portadoras e, portanto, com 50% de probabilidade de transmitir o alelo anormal à sua prole, em cada gestação. A hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, é mais comum do que a hemofilia B na proporção de aproximadamente 4:1. Em diversas populações étnicas e geograficamente distintas já estudadas, a prevalência da hemofilia A é de 1:10.000 nascimentos masculinos (PIO, OLIVEIRA, REZENDE, 2009), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013), (VRABIC, RIBEIRO, OHARA et al., 2012).

A prevalência das hemofilias A e B é em torno de 1:5.000 a 10.000 (cerca de 80% dos casos) e 1:30.000 a 40.000 (cerca de 20% dos casos) nascimentos do sexo masculino. Em sua maioria, é transmitida pela mãe portadora ao filho, mas quase 30% dos casos é proveniente de mutação nova. No "Report on the Annual Global Survey 2018", realizado pela "World Federation of Hemophilia", foram identificadas 210.454 pessoas com hemofilia no mundo, e dessas, 12.653 no Brasil. Participaram da pesquisa 125 países, atingindo 6.990.954.264 da população mundial (FEIJÓ, SCHWARTZ, FERRÉ-GRAU et al., 2021).

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. Além disso, pode ser classificada a partir da quantidade dos fatores deficitários circulantes no plasma sanguíneo em três categorias: grave (menor do que 1%); moderada (de 1% a 5%) e leve (acima de 5%) (OLIVEIRA, MAGALHÃES, SILVA et al., 2022), (PACHECO, PRIMO, FIORESI et al., 2022), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013), (VRABIC, RIBEIRO, OHARA et al., 2012).

A medida preventiva mais eficiente contra os sangramentos articulares tem como base a reposição profilática do fator de coagulação deficiente. Entretanto, a atenção à saúde aos hemofílicos vai além do uso do fator de coagulação. Ela implica também em uma cadeia ininterrupta de cuidado, envolvendo equipe multidisciplinar, estímulo à cooperação familiar e comunitária; processos de educação do hemofílico para o autocuidado; e orientação de condutas e práticas que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos afetados (BRAGA, 2023).

A hemofilia A é uma doença hereditária que afeta a coagulação sanguínea, causando sangramentos traumáticos ou espontâneos nas articulações, órgãos internos e músculos. O tratamento clínico consiste na reposição do fator VIII por meio de infusões intravenosas, que podem ser realizadas de forma profilática ou sob demanda. As complicações da hemofilia A incluem as articulares, as infecciosas e as imunológicas. Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento, como os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes bypass e as terapias gênicas (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al., 2023).

Dessa forma, percebe-se que tal doença causa acometimentos consideráveis na vida dos portadores, tanto em número de acometidos como nos níveis de gravidade, ao ser necessário investir em pesquisas para o tratamento da mesma. Portanto, tem-se como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre as características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da Hemofilia tipo A.

O objetivo desta revisão de literatura é analisar os principais aspectos das Hemofilias A e B, destacando a Hemofilia A, abordando as suas características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas.

2 Metodologia

As bases de dados consultadas que foram utilizadas para a formação da metodologia nessa revisão de literatura foram: *Google Acadêmico*, *PubMed* e *SciELO* (Scientific Electronic Library), todos obtidos através da *internet*, utilizando os descritores: "hemofilia A", "revisão de literatura", "fator VIII", "características epidemiológicas", "terapêuticas", "clínicas". Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2009 e 2023, em português, que abordassem aspectos relevantes das hemofilias, principalmente da hemofilia A.

Os critérios de inclusão: artigos que apresentassem originalidade ou revisões sistemáticas sobre as características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da hemofilia A, artigos que utilizassem metodologias que fossem adequadas para a análise e coleta das informações, artigos que apresentassem resultados relevantes e consistentes para a pesquisa científica e a prática clínica relacionada à hemofilia A e artigos que tivessem livre acesso.

Os critérios de exclusão: Artigos que não se enquadram no tema proposto, artigos que apresentavam metodologia de baixa qualidade ou que não forneciam dados suficientes sobre os métodos utilizados, artigos que apresentavam resultados contraditórios ou irrelevantes para o objetivo da revisão de literatura, artigos que não estavam disponíveis ou que não tinham livre acesso.

A seleção dos estudos foi realizada por um revisor independente, o qual aplicou os critérios de exclusão e inclusão da seguinte forma: identificação, triagem e elegibilidade. Na identificação, o revisor realizou as buscas nas bases de dados e registrou os estudos que se enquadrassem com o objetivo dessa revisão de literatura. Na triagem, o revisor separou e aplicou as informações que seriam cabíveis para a revisão de literatura. Na elegibilidade, o revisor acessou os textos completos dos artigos selecionados na etapa anterior e verificou se eles atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Os artigos designados foram incluídos na revisão de literatura.

Com todas as informações coletadas é esperado que esse estudo contemple dados que possam suprir possíveis carências de conhecimento sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da Hemofilia A. Além disso, essa revisão de literatura está de acordo com a resolução 466 de 2012 e não necessita de comitê de ética, pois trata-se de um trabalho de revisão de literatura, andado em plataformas gratuitas de livre acesso populacional.

3 Resultados

Hemofilia: Características clínicas

A hemofilia é uma doença que tem como principal manifestação clínica a hemorragia presente no paciente. A sua fisiopatologia pode ocorrer devido a deficiência hereditária de fatores específicos de coagulação, como o fator XIII na hemofilia A por exemplo, ou mais raramente de forma adquirida (BRAGA, 2023), (FERNANDEZ, 2022).

Como dito antes, as pessoas hemofílicas apresentam sangramentos que podem acontecer em qualquer parte do corpo, sendo os principais locais as articulações e os músculos esqueléticos; além de outros sinais como a artralgia e a dificuldade na mobilidade, pois dependendo do caso do paciente e da gravidade da doença, esse pode apresentar hematomas e sangramentos espontâneos causados por traumas pequenos, e em todos casos de Hemofilia tem-se a dificuldade de coagulação, o que causa sangramento prolongado no paciente (OLIVEIRA, MAGALHÃES, SILVA et al., 2022), (PACHECO, PRIMO, FIORESI et al., 2022), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013), (VRABIC, RIBEIRO, OHARA et al., 2012).

As hemorragias musculo-articulares na hemofilia geralmente têm como alvo grandes articulações como joelho, tornozelo, cotovelo, quadril e ombro, as quais sofrem de frequentes hemorragias, assim como outros importantes grupos musculares, como a panturrilha, coxa, braço, músculo glúteo máximo e músculo iliopsoas, sendo esse último é importante pela gravidade do sangramento e forma que se apresenta por ser um músculo retroperitoneal. Hemorragias no sistema nervoso são de potencial fatalidade quando os pacientes não são precocemente tratados. Já doenças mediastinais, pulmonares, urinárias, digestivas, oftálmicas e

da mucosa oral são menos frequentes (FERNANDEZ, 2022), (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018)

Na artrite hemofílica (AH), as hemartroses recorrentes causam degeneração articular, deformidades articulares, deficiência funcional grave e, conseqüentemente, geram um quadro de dor. Os indivíduos portadores de AH apresentam complicações como déficit de força e atrofia muscular, instabilidade articular, hipomobilidade, diminuição proprioceptiva e restrição dos movimentos biomecânicos, dificultando o alívio da dor (JORGE, MOREIRA, FELIMBERTI et al., 2016).

A história clínica deve investigar a presença de sangramentos espontâneos ou traumáticos nas articulações (hemartroses), nos tecidos subcutâneos ou musculares (hematomas) e em órgãos internos ou externos (hemorragias). O exame físico deve avaliar o estado geral do paciente, a presença de sinais de anemia, a palpação das articulações e procurar evidências de sangramento. Os testes laboratoriais incluem o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que mede o tempo necessário para a formação do coágulo na via intrínseca da coagulação, e a dosagem do fator VIII, que mede o nível de atividade do fator VIII no plasma. O TTPA está prolongado na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII na via intrínseca da coagulação. A dosagem do fator VIII está diminuída na hemofilia A, pois há uma deficiência do fator VIII no plasma (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al., 2023).

As manifestações clínicas da hemofilia podem ser classificadas em leve, moderada ou grave, dependendo do nível dos fatores VIII ou IX (BRAGA, 2023), (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al., 2023), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013).

Tabela 1. Correlação entre a atividade do fator de coagulação e a gravidade das hemofilias.

Atividade do fator (% do normal)	Manifestações clínicas
< 1	Hemofilia grave Episódios frequentes de sangramento espontâneo em articulações, músculos e órgãos internos, já no início da vida. Deformidades articulares e invalidez, se não for prevenida ou tratada de forma adequada.
1-5	Hemofilia moderada Sangramento após traumatismos. Episódios ocasionais de sangramento espontâneo.
> 5	Hemofilia leve Sangramento somente após traumatismo significativo e cirurgia.

Fonte: HOFFBRAND; MOSS, 2018.

Cerca de 80% dos sangramentos estão presentes em articulações e a frequente presença dessas hemorragias causam artropatias, que conseqüentemente leva a incapacidades físicas com conseqüências sociais na vida do indivíduo. Quando não tratada, a condição pode levar à morte por hemorragia de órgãos internos ou por hematomas intracranianos (SAYAGO, LORENZO, 2020).

Hemofilia: Características epidemiológicas

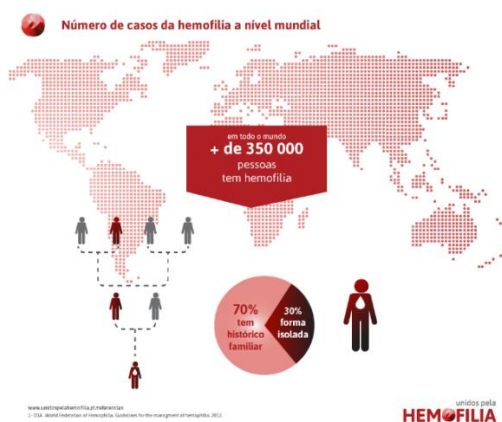
A epidemiologia da hemofilia A estuda a distribuição, a frequência e os determinantes da doença na população mundial. A hemofilia A ocorre em todas as regiões geográficas, etnias e grupos socioeconômicos, mas há uma grande variação na sua incidência e prevalência entre os países, devido a fatores como o tratamento disponível, o registro dos casos, o acesso ao diagnóstico e a mortalidade associada. A hemofilia A é uma doença rara, que tem uma

prevalência estimada de 17 casos por 100.000 habitantes. Segundo a Federação Mundial de Hemofilia (FMH), em 2019, havia cerca de 200.000 pessoas diagnosticadas com hemofilia A em todo o mundo, sendo que 75% delas viviam em países de baixa e média renda. No entanto, estima-se que apenas 30% dos casos de hemofilia sejam diagnosticados globalmente, o que indica que várias pessoas que apresentam a doença não são devidamente diagnosticadas e notificadas, o que leva a entender que há uma grande subnotificação da doença. A epidemiologia da hemofilia A contribui para o planejamento e a avaliação das políticas públicas de saúde voltadas para a prevenção, o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação dos pacientes com hemofilia A (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al,2023), (FERNANDEZ, 2022).

Desde 1980, um grupo multidisciplinar foi criado no Instituto de Hematologia e Imunologia para tratar pacientes com hemofilia. Atualmente, o programa de tratamento abrangente do país oferece aos pacientes monitoramento contínuo e tratamento eficaz. Esse grupo foi formado por hematologistas, ortopedistas, técnicos de laboratório e psicólogos. Gradualmente, outros especialistas juntaram-se ao grupo e agora foi desenvolvido um programa nacional de cuidados abrangentes para proporcionar aos pacientes monitoramento contínuo e tratamento eficaz (CASTILLO et al., 2014).

A hemofilia acomete aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A de 80 a 85% mais comum que a hemofilia B (OLIVEIRA, MAGALHÃES, SILVA et al., 2022).

Figura 1. Prevalência da Hemofilia na população mundial.



Fonte: UNIDOSPELAHEMOFILIA, 2015.

No Brasil mais de 12 mil hemofílicos são atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (SAYAGO, LORENZO, 2020).

Os tipos mais comuns de hemofilia congênita são a deficiência do fator VIII, o qual causa a Hemofilia A, com incidência de 1 em 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino, e a deficiência do fator IX, o qual causa a hemofilia B, tem incidência de 1 em cada 30.000 a 40.000 nascidos. Acomete quase exclusivamente homens, podendo apresentar portadores do sexo feminino e em algumas outras

exceções, como a inativação do cromossomo X, isodisomia, concomitância com síndrome de Turner, entre outras, podem aparecer mulheres hemofílicas. Atualmente, apenas 25% dos pacientes hemofílicos no mundo recebem tratamento profilático e atendimento multidisciplinar, mesmo em países desenvolvidos. Em relação à predominância de adultos jovens com hemofilia A, nos textos clássicos define-se que 80% são desse tipo, com uma taxa de 1 em 5.000 a 10.000 homens, independentemente da cor da pele (FERNANDEZ, 2022), (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018).

Figura 2. Incidência da Hemofilia A.



Fonte: ABRAPHEN, 2019.

A terapêutica se concentra na prevenção e tratamento de sangramentos devido a deficiências de fatores de coagulação. Atualmente, para esse fim, estão disponíveis produtos liofilizados de derivados recombinantes e plasmáticos do fator VIII para hemofilia A, fator IX e fator VII para hemofilia B, e complexos ativados e adjuvantes, como os agentes antifibrinolíticos. O padrão ouro atual para o tratamento da hemofilia grave baseia-se na reposição profilática de fatores ausentes ou no tratamento oportuno nas situações em que for necessário. Dependendo da gravidade da lesão, doses calculadas de fator VIII são infundidas a cada 8 a 12 horas e de fator IX a cada 12 a 24 horas. A prevenção primária requer infusões de concentrados com deficiência de fator 2 a 3 vezes por semana, a partir dos 2 anos de idade ou a partir do momento do primeiro sangramento articular. A prevenção secundária, por outro lado, ocorre após o comprometimento articular se tornar aparente. Existem vários protocolos profiláticos, mas é importante fazer uma escolha individualizada com base na idade, acesso venoso, tipo de sangramento, atividade e disponibilidade de concentrados de fatores. Se iniciado em idade muito precoce, uma opção é iniciar a dosagem profilática semanal e aumentar gradualmente a dose dependendo dos eventos hemorrágicos e dos acessos intravenosos (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018), (PÁRAMO,2021), (PACHECO, PRIMO, FIORESI et al., 2022), (JORGE, MOREIRA, FELIMBERTI et al., 2016).

O tratamento clínico da hemofilia A consiste na reposição da deficiência de fator VIII mediante infusões intravenosas de concentrados recombinantes ou plasmáticos. Os concentrados plasmáticos são obtidos a partir do plasma humano, coletado de doadores voluntários e passam por um processo de purificação e inativação de possíveis vírus. Os concentrados recombinantes são produzidos utilizando técnicas da engenharia genética que introduzem o gene do fator VIII nas células hospedeiras, onde é expresso e secretado no meio de cultura. O tratamento pode ser realizado de forma profilática ou sob demanda. O tratamento profilático consiste na administração regular de fator VIII para manter a atividade plasmática do fator VIII em níveis mínimos, prevenindo assim o sangramento espontâneo e preservando a função articular. A terapia sob demanda envolve a administração ocasional de fator VIII para interromper a hemorragia já iniciada. A escolha do tipo e frequência do tratamento depende de vários fatores, incluindo a gravidade da doença, a disponibilidade de recursos, o estilo de vida do paciente e a preferência pessoal (BRAGA,2022), (PÁRAMO,2021).

O diagnóstico da hemofilia é suspeitado clinicamente e confirmado através da realização do teste de fator VIII e fator IX, para Hemofilia A e B, respectivamente. O diagnóstico molecular dos tipos de hemofilias é altamente relevante para a identificação de portadoras, naquelas situações em que a condição é possível, mas não obrigatória, como em filhas de uma mulher portadora, ou naqueles casos em que embora não exista história familiar prévia de hemofilia, ocorreu nascimento de indivíduo com a doença.

Uma das complicações mais temíveis da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores de fator VIII (aloanticorpos), que ocorre em 10%-30% dos pacientes. Pacientes com inibidores tornam-se refratários a infusão de fator VIII, apresentam hemorragias mais frequentes e/ou mais graves e necessitam tratamento com produtos de mais difícil acesso. O desenvolvimento de inibidores ocorre nos primeiros 50 dias de infusão do concentrado em aproximadamente 95% dos casos. O único tratamento que pode erradicar os inibidores na hemofilia é a imunotolerância, que envolve infusões frequentes de concentrados de fator VIII com o objetivo de “tolerizar” o paciente (GÓIS, RABELO, MARQUES et al., 2022).

Os avanços na biotecnologia têm proporcionado novas opções de tratamento para os pacientes com hemofilia A, que podem oferecer maior segurança e eficácia aos pacientes com hemofilia A. Entre essas opções, destacam-se os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes “bypass” e as terapias gênicas. Os concentrados recombinantes de longa duração são modificados por meio de técnicas de engenharia genética ou química para aumentar a sua meia-vida no plasma, permitindo uma menor frequência de infusões e uma maior proteção contra os sangramentos. Os agentes “bypass” são produtos que ativam a coagulação por outras vias, sem depender do fator VIII. Eles podem ser usados para tratar os pacientes com inibidores ou como alternativa aos concentrados plasmáticos ou recombinantes. As terapias gênicas são procedimentos que visam corrigir o defeito genético que causa a hemofilia A, por meio da introdução de um gene funcional do fator VIII nas células do paciente, que passam a produzir o fator VIII endógeno. As terapias gênicas podem representar uma cura potencial para a hemofilia A, mas ainda estão em fase de pesquisa e desenvolvimento (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2023), (PÁRAMO,2021).

4 Discussão

Nos resultados desse estudo foi encontrado que a principal forma de manifestação clínica da Hemofilia é a hemorragia, ocasionada pela deficiência de um dos fatores específicos da coagulação, como o fator XIII ou IV, a qual dificulta o processo de coagulação sanguíneo, gerando o sangramento (BRAGA, 2023), (FERNANDEZ, 2022).

Foi visto que as hemorragias acontecem principalmente nas articulações e nos músculos esqueléticos, pois as articulações são alvos de frequentes movimentações, o que facilita a ocorrência de hemorragias, assim como nos músculos estriados esqueléticos ocorrem contrações fortes e rápidas, também facilitando o processo de sangramento. Além disso hemorragias podem acontecer em ambos os locais por pequenos traumas ou espontaneamente (OLIVEIRA, MAGALHÃES, SILVA et al., 2022), (PACHECO, PRIMO, FIORESI et al., 2022), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013), (VRABIC, RIBEIRO, OHARA et al., 2012).

Nas hemorragias musculoesqueléticas, as principais articulações afetadas são joelho, cotovelo, tornozelo, quadril e ombro. Já as musculaturas mais acometidas são panturrilha,



coxa, braço e os músculos glúteo máximo e iliopsoas. Tanto os músculos quantos as articulações citadas fazem parte de grandes grupos musculoesqueléticos do corpo, sendo esses os principais afetados por apresentarem, no caso das articulações, uma frequente e grande movimentação, e no caso dos grupos musculares, uma forte e rápida contração, ambos contribuindo para uma possível hemorragia (FERNANDEZ, 2022), (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018).

Pacientes com AH que apresentam hemartroses (hemorragias ocorrentes dentro de articulações) recorrentes têm complicações como degeneração articular, deformidades articulares, deficiência funcional grave e, conseqüentemente, geram um quadro de dor. O exercício físico é ideal para o aumento dos fatores de coagulação faltantes no sangue, porém, com o quadro de dor o paciente acaba por não praticar, o que resulta em déficit de força, atrofia muscular, instabilidade articular, hipomobilidade, diminuição proprioceptiva e restrição dos movimentos biomecânicos, dificultando o alívio da dor e a maior produção desses fatores necessários (JORGE, MOREIRA, FELIMBERTI et al., 2016), (SAYAGO, LORENZO, 2020).

Em geral as manifestações clínicas da hemofilia podem ser classificadas como leve, moderada ou grave, dependendo do nível dos fatores VIII ou IX presente no sangue. Na Tabela 1, Na Hemofilia grave (<1), os sangramentos ocorrem com alta frequência espontaneamente desde o começo a vida. Já na Hemofilia moderada (1-5), a maioria acontece após traumas, porém também apresenta sangramentos espontâneos. E a Hemofilia leve (>5) está relacionada a hemorragias que dependem de traumas significativos e cirurgia. Dessa forma, conclui-se que quanto menor a atividade do fator, mais grave é a Hemofilia e os episódios hemorrágicos (BRAGA, 2023), (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al., 2023), (ZELADA, ALMEIDA, PAILO et al., 2013).

A hemofilia é uma doença rara, e em relação a sua epidemiologia encontrada, a Hemofilia A apresenta uma incidência de aproximadamente 1 para cada 5 a 10.000 nascidos, como é visto na Imagem 3. Já a Hemofilia B apresenta prevalência de 1 para cada 30 a 40.000 nascidos. A Hemofilia acomete quase exclusivamente homens, porém, por estar relacionado com o cromossomo X, em algumas alterações, como inativação do cromossomo X, isodisomia e concomitância com síndrome da Turner, algumas mulheres podem se tornar hemofílicas (FERNANDEZ, 2022), (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018).

No mundo cerca de 400 mil pessoas são hemofílicas, como retratado na Imagem 2, sendo de 80-85% dessas portadoras da Hemofilia A (OLIVEIRA, MAGALHÃES, SILVA et al., 2022), e desses mais de 12 mil hemofílicos atendidos pelo SUS (SAYAGO, LORENZO, 2020).

Uma subnotificação da Hemofilia foi encontrada nos resultados, pois segundo a Federação Mundial de Hemofilia (FMH), em 2019, haviam cerca de 200.000 pessoas diagnosticadas com hemofilia A em todo o mundo, sendo que 75% delas viviam em países de baixa e média

renda. Mas só cerca de 30% dos casos de hemofilia foram diagnosticados globalmente, o que indica que várias pessoas que apresentam a doença não foram devidamente diagnosticadas e notificadas (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al., 2023), (FERNANDEZ, 2022).

Em relação a terapêutica da Hemofilia, foi encontrado que o padrão ouro atual para o tratamento da hemofilia grave baseia-se na reposição profilática de fatores ausentes ou no tratamento oportuno nas situações em que for necessário. Além disso, está ligada à prevenção e tratamento de hemorragias causadas pela escassez de fatores específicos da coagulação sanguínea. Para isso, atualmente tem-se para a Hemofilia A os produtos liofilizados de derivados recombinantes e plasmáticos do fator VIII. Já para a Hemofilia B, tem-se o fator IX e o fator VII, e complexos ativados e adjuvantes, como os agentes antifibrinolíticos. Existem vários protocolos profiláticos, mas é importante fazer uma escolha com base na idade, acesso venoso, tipo de sangramento, atividade e disponibilidade de concentrados de fatores (MARÍA, FELIPE, RUIZ-MEJÍA et al., 2018), (PÁRAMO, 2021), (PACHECO, PRIMO, FIORESI et al., 2022), (JORGE, MOREIRA, FELIMBERTI et al., 2016).

Os concentrados plasmáticos utilizados para fins terapêuticos da Hemofilia A são obtidos a partir do plasma humano, coletados de doadores voluntariamente e passam por um processo de purificação e inativação viral. Os concentrados recombinantes são produzidos utilizando técnicas da engenharia genética que introduzem o gene do fator VIII nas células hospedeiras, onde é expresso e secretado no meio de cultura. Ademais, o tratamento pode ser realizado de forma preventiva ou sob demanda, em que o preventivo tem como objetivo manter constante o nível de fator VIII no sangue, já o sob demanda tem como objetivo interromper uma hemorragia já iniciada (BRAGA, 2022), (PÁRAMO, 2021).

O diagnóstico da hemofilia é suspeitado clinicamente e confirmado através da realização do teste de fator VIII e fator IX, para Hemofilia A e B, respectivamente, pois a escassez plasmática desses fatores é a maior suspeita clínica dessa doença. O diagnóstico molecular dos tipos de hemofilias é altamente relevante para a identificação de portadoras, naquelas situações em que a condição é possível, mas não obrigatória, como nas situações citadas anteriormente (4.3 Hemofilia: Características terapêuticas).

Na Hemofilia A podem se desenvolver inibidores de fator VIII, os aloanticorpos, que impedem o efeito do fator VIII mesmo após uma infusão concentrada desse, o que faz com que o paciente necessite de outras alternativas terapêuticas, como a imunotolerância, que envolve infusões frequentes de fator VIII, a fim de erradicar o inibidor e atingir a profilaxia (GÓIS, RABELO, MARQUES et al., 2022).

Importantes avanços na biotecnologia encontrados nessa pesquisa têm proporcionado novas opções de tratamento, como os concentrados recombinantes de longa duração, os agentes “bypass” e as terapias gênicas. Os concentrados recombinantes de longa duração são modificados por meio de técnicas de engenharia genética ou química para aumentar a sua meia-vida no plasma, isso faz

com que o hemofílico necessite de uma menor quantidade de infusões, pois essa vai circular e agir pelo organismo por mais tempo. Já os agentes “bypass” fazem a coagulação acontecer por meio de outra via, independentemente do fator VIII. As terapias gênicas são procedimentos que objetivam corrigir o defeito genético que causa a hemofilia A, mediante a introdução de um gene funcional do fator VIII nas células do paciente, que passam a produzir o fator VIII endógeno (AMARAL, QUEIROZ, CAROLINA et al, 2023), (PÁRAMO, 2021).

5 Conclusão

Este trabalho foi certificado de abordar os tópicos mais relevantes relacionados as características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da Hemofilia A, assim como manejos alternativos e atuais para o tratamento da doença.

A Hemofilia é uma condição genética recessiva ligada ao cromossomo X, crônica e rara, caracterizada por alteração no sistema de coagulação do sangue que gera permanente risco de hemorragia espontânea e tem como principal manifestação clínica a hemorragia. Em sua maioria, é transmitida pela mãe portadora ao filho, mas quase 30% dos casos é proveniente de mutação nova. A Hemofilia A é a mais comum e afeta quase exclusivamente homens.

O exame físico deve avaliar o estado geral do paciente, a presença de sinais de anemia, a palpação das articulações e procurar evidências de sangramento. Os testes laboratoriais incluem o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e a dosagem do fator VIII. O TTPA está prolongado na hemofilia A e a dosagem do fator VIII está diminuída. As manifestações clínicas da hemofilia podem ser classificadas em leve, moderada ou grave, dependendo do nível dos fatores VIII ou IX.

A sua fisiopatologia pode ocorrer devido a deficiência hereditária de fatores específicos de coagulação, como o fator XIII na hemofilia A por exemplo, ou mais raramente de forma adquirida. Os principais locais que ocorrem hemorragias são nas grandes articulações, como joelho, tornozelo, cotovelo, quadril e ombro e nos grandes grupos musculares, como a panturrilha, coxa, braço, músculo glúteo máximo e músculo iliopsoas. Hemorragias no sistema nervoso são de potencial fatalidade quando os pacientes não são precocemente tratados.

A prevalência da hemofilia A é em torno de 1:5.000 a 10.000 (cerca de 80% dos casos) e a da B é de 1:30.000 a 40.000 (cerca de 20% dos casos) nascimentos do sexo masculino. Existem cerca de 400 mil hemofílicos no mundo, e desses, cerca de 12.600 no Brasil, atendidos pelo SUS. A Hemofilia apresenta uma subnotificação no número de diagnósticos.

A terapêutica se concentra na prevenção e tratamento de sangramentos devido a deficiência de fatores de coagulação pela reposição desses (fator VIII ou IX). O padrão ouro atual para o tratamento da hemofilia grave baseia-se na reposição profilática de fatores ausentes ou no tratamento oportuno nas situações em que for necessário. O tratamento clínico da hemofilia A consiste na reposição da deficiência de fator VIII mediante infusões intravenosas de

concentrados recombinantes ou plasmáticos. O diagnóstico da hemofilia é suspeitado clinicamente e confirmado através da realização do teste de fator VIII e fator IX, para Hemofilia A e B, respectivamente. A imunotolerância é utilizada para pacientes com inibidores de fator VIII. Novas opções de tratamento para hemofílicos do tipo A, como o agente “bypass” e as terapias gênicas podem representar um tratamento e uma cura potencial para a doença.

Por mais que a Hemofilia seja uma doença muito estudada, ela ainda tem diversos mecanismos complexos que ainda necessitam ser entendidos pela terapia gênica, pois ainda se encontram em fase de ensaio clínico e futuramente podem descobrir a cura para a doença através dessas descobertas científicas.

É também muito importante ressaltar que a Hemofilia é uma doença multissistêmica e com isso, a saúde mental dos pacientes hemofílicos deve ser levada em consideração, pois outras doenças como a depressão e ataques de pânico podem surgir devido ao constante medo e stress sofrido pelos pacientes.

Referências

AMARAL, Lucas; QUEIROZ, Eduarda; CAROLINA, Lara et al. Hemofilia a: avaliação hematológica e tratamento clínico. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 9, p. 931–945, 2023.

Disponível em: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/[78]-HEMOFILIA+A-+AVALIA%C3%87%C3%83O+HEMATOL%C3%93GIC A+E+TRATAMENTO+CL%C3%8DNICO.pdf>. Acesso em: 8 dez. 2023.

BRAGA, Helena Abiahy Carneiro Cunha. Hemofilia: uma revisão de literatura. **UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE CENTRO DE BIOCÊNCIAS CURSO DE BIOMEDICINA**, 14 dezembro 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/50933>. Acesso em: 13 out. 2023.

CASTILLO, Dunia Gonzalez et al. Prevalência de hemofilia em seis províncias cubanas. **Revista Cubana Hematol Immunol Hemoter, Ciudad de la Habana**, v. 30, n. 2, p. 155-161, junho de 2014. Disponível em <http://scielo.sld/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200008&lng=es&nrm=iso>. Acessado em: 08 de janeiro de 2024.

FEIJÓ, Aline Machado; SCHWARTZ, Eda; FERRÉ-GRAU, Carme et al. Adapting to (co)exist: experience of men with hemophilia in southern brazil. **Revista Gaúcha De Enfermagem**, v. 42, n. e20200097, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/4rqcqcGrSPFgmVP6rRQx3P/?lang=en&format=html>.

FERNANDEZ, Haron Alvarez. Caracterização clínico-epidemiológica de pacientes com hemofilia congênita tipos a e b em santiago de cuba. **MEDISAN, Santiago de Cuba**, v. 26, n. 3, e4142, 8 de junho de 2022. Disponível em:

<http://scielo.sld/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192022000300005&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 08 de janeiro de 2024.

GÓIS, Andrea Carolina Lins; RABELO, Daniela Amado; MARQUES, Tiago Félix et al. Equidade em situações-limite: acesso ao tratamento para pessoas com hemofilia.

Revista Bioética, v. 30, n. 09 maio 2022, p. 181–194.

Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/bioet/a/nvCCDgdTjPshNZVvk5FpRQKt/?lang=pt>>. Acesso em: 28 set. 2022.

JORGE, Matheus Santos Gomes; MOREIRA, Igor Schreiner; FELIMBERTI, Gabriel et al.

Abordagem fisioterápica na dor e na qualidade de vida de um indivíduo com artrite hemofílica. Relato de caso.

Revista Dor, v. 17, n. 1, p. 65–68, 2016. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rdor/a/dCLTLTxn48t6S3qdyfL9rLv/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 11 jan. 2024.

OLIVEIRA, Antônio Bartolomeu Teixeira; MAGALHÃES, Edivane Queiroz; SILVA, Elizabeth Carvalho et al.

Hemofilia: fisiopatologia e diagnóstico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e564111234935, 2022.

PIO, Simone Ferreira; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa;

REZENDE, Suely Meireles. As bases moleculares da hemofilia a. **Revista da Associação Médica Brasileira**,

v. 55, n. 29 maio 2009, p. 213–219, 2009. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ramb/a/GjwBJmLtxsR7NJvPWdCkVfD/?lang=pt#>>.

SAYAGO, Mariana; LORENZO, Cláudio. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**,

v. 24, n. 2020, 2020. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/icse/a/6G8YKvsdtwWBsZJJVFXCSXR/?lang=pt>. Acesso em: 7 jan. 2024.

MARÍA, Lina Martínez-Sánchez; FELIPE, Luis Álvarez-Hernández; RUIZ-MEJÍA, Camilo; et al. Hemofilia:

abordagem diagnóstica e terapêutica. Revisão bibliográfica.

Revista Faculdade Nacional Salud Pública, v. 36, n. 2,

p. 85–93, 2018. Disponível em:

<<http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v36n2/0120-386X-rfnsp-36-02-00085.pdf>>.

PACHECO, Carla Renata da Silva; PRIMO, Cândida

Caniçali; FIORESI, Mirian et al. Infusão endovenosa domiciliar: tecnologias educativas para o cuidado à pessoa com hemofilia. **Acta Paulista de Enfermagem**,

v. 35, n. eAPE02902, 2022. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ape/a/DVJZqLDHXDR8NMvqmrWcrRz/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 11 jan. 2024.

PÁRAMO, José A. Tratamento da hemofilia: da terapia substitutiva a terapia gênica. **Revista Medicina Clínica**,

v. 157, n. 12, p. 583–587, 2021. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775321003365?via%3Dihub>>. Acesso em: 10 jan. 2024.

VRABIC, Ana Claudia Acerbi; RIBEIRO, Circéa Amália; OHARA, Conceição Vieira Silva; et al. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. **Acta Paulista de Enfermagem**,

v. 25, n. 2, p. 204–210, 2012. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/ape/a/xp5R5Vt49v9qJByCfcYN89v/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 11 jan. 2024.

ZELADA, Flávio; ALMEIDA, Adriano Marques de;

PAILO, Alexandre Felício et al. Viscosuplementação em pacientes com artropatia hemofílica. **Acta Ortopédica Brasileira**,

v. 21, n. 1, p. 12–17, 2013. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/aob/a/YpPjQsBYjtJjRXyvK34nJpV/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 11 jan. 2024.