

# ASPECTOS BIOLÓGICOS E OCORRÊNCIA DE CASOS DIAGNOSTICADOS COM FENÓTIPO DA HEMOFILIA NA POPULAÇÃO MASCULINA DAS DIFERENTES REGIÕES DO BRASIL

Rafael Medeiros Pigozzi <sup>1</sup>

Maria Paula Rios <sup>1</sup>

Leticia Medeiros Pigozzi <sup>2</sup>

Izauro Pigozzi Filho <sup>3</sup>

Mauro Osvaldo Medeiros <sup>4</sup>

**RESUMO:** Um dos problemas associados à transfusão de sangue é a hemofilia a qual é uma patologia genética e hereditária relacionada ao cromossomo alossomo X. Se caracteriza por ser uma doença hereditária que afeta a coagulação sanguínea, por consequência de ausência da ação de importantes fatores de coagulação, o fator VIII (hemofilia A) e IX (hemofilia B). 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. Assim, o objetivo deste trabalho foi estudar a ocorrência da Hemofilia A na população masculina brasileira. Foi realizado um estudo retrospectivo sobre a hemofilia A em dados fornecidos pelo Ministério da Saúde. Concluiu-se com base na população masculina total do território brasileiro que 10.984 indivíduos do sexo masculino são portadores do fenótipo da hemofilia A. O coeficiente de prevalência da hemofilia A na população masculina do Brasil foi estimado em 1,1 hemofílico por 10.000 indivíduos do sexo masculino. as regiões Norte, Nordeste e Sudeste apresentaram estimativas inferiores ao coeficiente de prevalência nacional dos casos de hemofilia a em indivíduos do sexo masculino.

**Palavras-chaves:** Hemofilia A. Fator VIII. Diagnóstico. Gene. População masculina. Regiões brasileira.

## BIOLOGICAL ASPECTS AND OCCURRENCE OF CASES DIAGNOSED WITH THE PHENOTYPE OF HEMOPHILIA IN THE MALE POPULATION IN DIFFERENT REGIONS OF BRAZIL

**ABSTRACT:** One of the problems associated with blood transfusion is hemophilia, which is a genetic and hereditary pathology related to the X allosome chromosome. It is characterized by being a hereditary disease that affects blood coagulation, as a result of the absence of the action of important coagulation, factor VIII (hemophilia A) and IX (hemophilia B). Its incidence is 1 in every 10.000 live births, affecting around 400.000 people worldwide, with men being the most affected. Thus, the objective of this work was to study the occurrence of Hemophilia A in the Brazilian male population. A retrospective study was carried out on hemophilia A using data provided by the Ministry of Health. Based on the total male population of the Brazilian territory, it was concluded that 10.984 male individuals carry the hemophilia A phenotype. in the male population of Brazil, it was estimated at 1,1 hemophiliacs per 10.000 males. The North, Northeast and Southeast regions presented estimates lower than the national prevalence coefficient of hemophilia A cases in males.

**Keywords:** Hemophilia A. Factor VIII. Diagnosis. Gene. Male population. Brazilian regions.

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina – UNIMAR: Rafamedeirospigozzi@hotmail.com; mariap.rios@hotmail.com

<sup>2</sup> Residência em Ginecologia e Obstetrícia – Santa Casa de Votuporanga: leticiamedeirospigozzi@hotmail.com<sup>2</sup>

<sup>3</sup> Membro do Ministério Público do Estado de São Paulo (MP-SP): Isaurofilho@mpsp.mp.br

<sup>4</sup> Professor Associado do Dep. Biologia ICEN/CUR/UFMT: maurosvaldo@bol.com.br

## INTRODUÇÃO

Um dos problemas associados à transfusão de sangue é a hemofilia a qual é uma patologia genética e hereditária relacionada ao cromossomo alossomo X. Segundo Marques & Leite (2003); Nunes et al. (2009); Vrabic et al. (2012); Cassete (2016); Cunha et al. (2021); Teixeira et al. (2022) a hemofilia se caracteriza por anormalidades ou deficiência na atividade coagulante, principalmente, dos fatores VIII ou IX. Esses fatores, denominados fatores de coagulação, são proteínas que atuam ajudando a estancar as hemorragias. Na hemofilia, eles apresentam qualidade ou quantidade inadequada, o que faz com que os coágulos demorem mais para formar-se, e, desse modo, um sangramento pode tornar-se prolongado (MARQUES & LEITE, 2003; CASSETE, 2016).

A deficiência do fator VIII é denominada Hemofilia A ou Clássica, e a do fator IX de Hemofilia B ou doença de Christimas que determinam as mesmas características clínicas (BRASIL, 2011). O fator VIII, fator anti-hemofílico, e o fator IX, componente tromboplastínico do plasma, são proteínas do plasma sintetizadas no fígado que são necessárias na fase intrínseca da cascata de coagulação (SEELEY, 2001).

Segundo Covas (2007) as manifestações hemorrágicas ocorrem após traumatismos de intensidade mínima, ou mesmo sem associação com traumatismos evidentes, sendo que a frequência e a gravidade do quadro hemorrágico são geralmente proporcionais à intensidade da deficiência do fator VIII ou IX. Por isso, a Hemofilia é uma patologia que exige cuidados de uma equipe multiprofissional, pois provoca hemorragias por diversas partes do corpo. Quando não tratada adequadamente, causa danos irreparáveis, de modo que o início e o tempo de tratamento vão refletir na qualidade de vida dos hemofílicos.

As modificações que acarretam uma deficiência na produção ou na função dos fatores VIII e IX da coagulação, alterando o mecanismo hemostático está associada ao cromossomo X, ou seja, é transmitida hereditariamente de forma autossômica recessiva, apenas se manifestando caso não haja um alelo dominante sobre ele a partir de mutações que ocorrem espontaneamente ou não em determinados genes do cromossomo X (HILGARTNER & MCMILLAN, 1982).

Assim, a partir das combinações de cruzamentos que ocorrem, durante a concepção, os cromossomos alossomos da mãe e do pai unem-se podendo gerar diferentes genótipos como filhos de sexo feminino normais homocigoto ( $X^HX^H$ ) e heterocigoto ( $X^HX^h$ ) ou hemofílico ( $X^hX^h$ ) e filhos de sexo masculino hemocigoto normal ( $X^HY$ ) ou hemofílico ( $X^hY$ ).

Desse modo, a hemofilia sendo transmitida geneticamente como herança ligada ao cromossomo X, ( $X^hY$  e  $X^hX^h$ ) afeta mais de 400.000 indivíduos no mundo. Estimativas apontam uma incidência global em todos os grupos étnicos de 1,5 pacientes por 1 milhão de habitantes ao ano.

Estima-se que, em todo o mundo, existam cerca de 350.000 pessoas hemofílicas; destas, aproximadamente 13.000 estão no Brasil (quarta maior população, atrás apenas da China, Estados Unidos e a líder Índia) (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b).

De acordo com os autores Arruda et al. (2022) existem dois tipos de hemofilia: tipo A que corresponde a 85% dos casos e tipo B correspondendo a apenas 15%. Na hemofilia A, ocorre uma diminuição do fator VIII circulante no sangue; já na hemofilia B, há a carência do fator IX (PACHECO et al., 2022).

Segundo dados do Ministério da Saúde a Hemofilia acomete, em maior proporção, o sexo masculino, sendo estimada a prevalência de cerca de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascidos do sexo masculino, para a hemofilia A, e de um caso em cada 30.000 a 40.000 nascidos do sexo masculino, para a hemofilia B.

A prevalência das hemofilias nos vários grupos étnicos é de aproximadamente 1:10.000 e 1:40.000 a 50.000 nascimentos masculinos (BRASIL.2011). Desta forma, segundo os autores Chaves & Rodrigues (2009) a cada 10 mil indivíduos do sexo masculino nascidos 1 ou 2 são

atingidos com a doença. Essas estimativas, vem proporcionando avanços no aconselhamento genético para a hemofilia, dos quais destacamos a possibilidade da pré-implantação e terapia gênica. A pré-implantação permite aos casais testar e selecionar embriões saudáveis e efetuar assim, uma implantação no útero da mulher com total segurança sobre a inexistência do gene mutado da hemofilia, eliminando deste modo, o diagnóstico pré-natal por amniocentese, a biópsia das vilosidades coriônicas ou a coleta de sangue fetal (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA; 2013, 2020; 2023).

Além disso, acredita-se que entender a informação é fundamental para fortalecer a autonomia do indivíduo e permitir que a pessoa faça as escolhas mais adequadas para a sua vida. Pois, segundo os autores Gardner & Snustad (1986); Rodríguez (1995); Ayuso & Banet (2002); Griffiths et al. (2016); Medeiros; Alves; Kimura (2023) sabe-se que o conhecimento de genética da maioria das pessoas é muito rudimentar, mesmo considerando estudantes de diferentes graus de escolaridade, inclusive universitária. Assim, considerando-se a problemática existente, o objetivo deste trabalho foi analisar a ocorrência da Hemofilia A na população masculina brasileira.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Para a realização da referida pesquisa foi realizado um estudo descritivo de base populacional, transversal e retrospectivo destinado a avaliar a ocorrência e distribuição, considerando os fenótipos da hemofilia A, na população masculina brasileira, partindo de dados obtidos por meio de revisão bibliográfica. Foram efetuadas buscas nas bases de dados da BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações), Google Scholar, SciELO (Scientific Electronic Library Online), Scopus, Lilacs, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed (US National library of medicine), ARCA (Fiocruz), nos sites da FBH (Federação Brasileira de Hemofilia), da ABRAPHEM (Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia) e Manual de Tratamento das Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde.

O estudo foi limitado à análise dos dados fornecidos pela plataforma, não havendo identificação dos indivíduos, sendo utilizadas apenas as informações dos registros da quantidade de pacientes por região e por unidade federada. Assim, por se tratar de informações de domínio público, obtidas do sistema de dados de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde, Hemovida Web Coagulopatias, não ocorreu acesso a qualquer espécie de manipulação com seres humanos, desse modo, não se enquadrando dentro das disposições das Resoluções nº 466/12 e nº 510/16 e, conseqüentemente, não se fez necessário a submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

## **RESULTADO E DISCUSSÃO**

As características do corpo humano são herdadas e estão contidas nos genes (DNA). Metade dessas características são recebidas do pai através do espermatozoide e a outra metade da mãe pelo óvulo. É o que acontece, com os genes que herdamos dos pais e que determinam os genes que codificam a produção do fator de coagulação VIII e do fator IX. Esses fatores, são proteínas que atuam ajudando a estancar as hemorragias.

O gene que codifica a produção do fator de coagulação VIII está localizado na região cromossômica Xq28, enquanto que o gene que codifica a produção do fator IX está localizado no Xq27.1 e Xq27.2.

Normalmente, quando um indivíduo que não tem hemofilia se corta ou rompe um vaso sanguíneo ocorre um vazamento de sangue que pode causar uma hemorragia. Desse modo, o vaso sanguíneo se contrai para estreitar o corte com a finalidade de reduzir o fluxo sanguíneo.

Em seguida as plaquetas começam a se juntar e se alojam nas margens das paredes do vaso sanguíneo, formando um tampão. Em seguida os fios estreitos de fibrina que o organismo produz, começam a entrelaçar o tampão de plaquetas, dando origem a uma rede.

Dessa maneira, o tampão faz parar a hemorragia. Depois as novas células começam a se reproduzir para reparar o corte na parede do vaso sanguíneo. Externamente, a rede de fibrina que segura as plaquetas no local do corte, vai aparecer como uma "casca". Por baixo dessa nova "casquinha" vai crescer pele nova para reparar o dano.

Todo esse processo acontece devido ao perfeito funcionamento dos fatores de coagulação do sangue. No plasma existe, elementos (proteína) que são chamadas de fatores de coagulação, os quais são necessários e imprescindíveis à coagulação do sangue. Estas proteínas são identificadas por algarismos romanos, tais como: Fator I, Fator II, Fator V, Fator VII, Fator VIII, Fator X, Fator XI e XIII, cada um destes fatores coagulantes tem uma ordem específica e uma função própria. De acordo com Marques & Leite (2003); Covas (2007); Nunes ET AL. (2009); Cassete (2016); Pinheiro et al. (2017) a deficiência do fator VIII está relacionada à hemofilia do tipo A e a do fator IX está relacionada à hemofilia tipo B.

Nos indivíduos hemofílicos esse processo não ocorre, é interrompida em alguma etapa, pois na hemofilia um dos fatores de coagulação do sangue não funciona devidamente. Portanto, podemos dizer que hemofilia significa a não formação da rede de fibrina. Sem esta, o tampão de plaqueta cai e a hemorragia continua.

A Figura 1, ilustra a imagem representativa de um extravasamento de sangue ocorrido por dano a um vaso sanguíneo, destacando que o portador apresenta produção normal do fator VIII ou o fator IX. Observa-se que o sangramento que foi ilustrado é interrompido depois que ocorre o processo de coagulação. Assim, o sangue fica retido no vaso, conseguindo seguir o seu caminho sem extravasar.

Em geral, nos indivíduos que codificam a produção normal dos fatores de coagulação, os sangramentos param sozinhos e de maneira rápida, sem que seja preciso realizar qualquer intervenção. Isso porque, no momento em que ocorre a lesão, o vaso sanguíneo tem o reflexo de se contrair, reduzindo o fluxo de extravasamento de sangue. Ao mesmo tempo, os fatores de coagulação, cuja função é estancar o sangramento do vaso lesionado, dão início ao processo de coagulação do sangue, que culmina com a formação do coágulo, responsável por estancar o sangramento. Além disso, o próprio sangue extravasado e acumulado faz um efeito de massa, comprimindo o vaso e reduzindo ainda mais o sangramento.

As plaquetas começam a se acumular onde havia rompido o vaso, então, onde aconteceu a lesão, as plaquetas começam a se aglomerar. Quando elas começam a se aglomerar, elas recrutam uma porção de proteínas, como fibrinogênio, que é um tipo de proteína, e o fibrinogênio começa a se acumular junto com as plaquetas na região onde aconteceu a lesão. Quando junta as plaquetas com a proteína do fibrinogênio, ele forma como se fosse uma rede. Dessa forma, o organismo consegue reduzir bastante ou parar totalmente um sangramento.

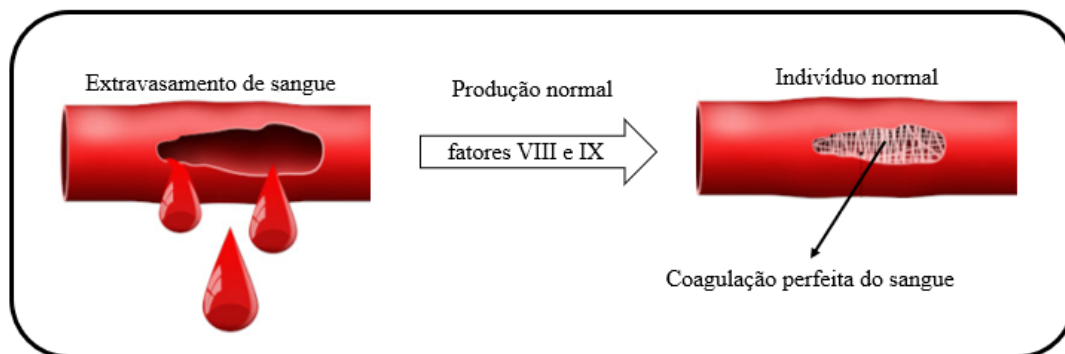


Figura 1. Representação esquemática da produção normal dos fatores VIII e IX em indivíduos não hemofílicos.

A Figura 2, ilustra a imagem representativa evidenciando o extravasamento de sangue ocorrido por dano a um vaso sanguíneo, destacando sangramentos devido a deficiências na produção do fator VIII ou IX. Observa-se que o sangramento que foi ilustrado, tem continuidade mesmo depois de ocorrido o processo de coagulação. Nesse caso, segundo Messagi (2006) há pequenas quantidades de fator da coagulação ou não há presença do mesmo, fazendo com que a pessoa tenha crises hemorrágicas.

Uma pessoa quando hemofílica apresenta baixa quantidade do fator VIII ou fator IX, dessa maneira a formação da coagulação é interrompida antes que sua produção aconteça, ocasionando, os sangramentos que demoram mais tempo para serem controlados. essa diminuição é causada devido a mutações no DNA, nas regiões que são responsáveis pela produção dessas duas proteínas, cuja função é estancar o sangramento do vaso lesionado. De acordo com os autores Marques & Leite (2003); Nunes ET AL. (2009); Cassete (2016) a redução dos níveis funcionais dos fatores VIII ou IX resulta em um prolongamento do tempo do sangramento.

Para os autores Oyesiku et al. (2005) os indivíduos portadores de hemofilia têm hemorragias espontâneas, ou seja, repentinas e sem causa aparente. Os seus níveis de coagulação podem ser tão baixos que uma simples atividade da vida diária, como caminhar ou correr pode produzir hemorragias. E segundo os autores Carapeba & Thomas (2007) as hemorragias espontâneas em indivíduos portadores de hemofilia, geralmente acontecem nas partes do corpo onde há muita atividade e esforço, principalmente nas articulações.

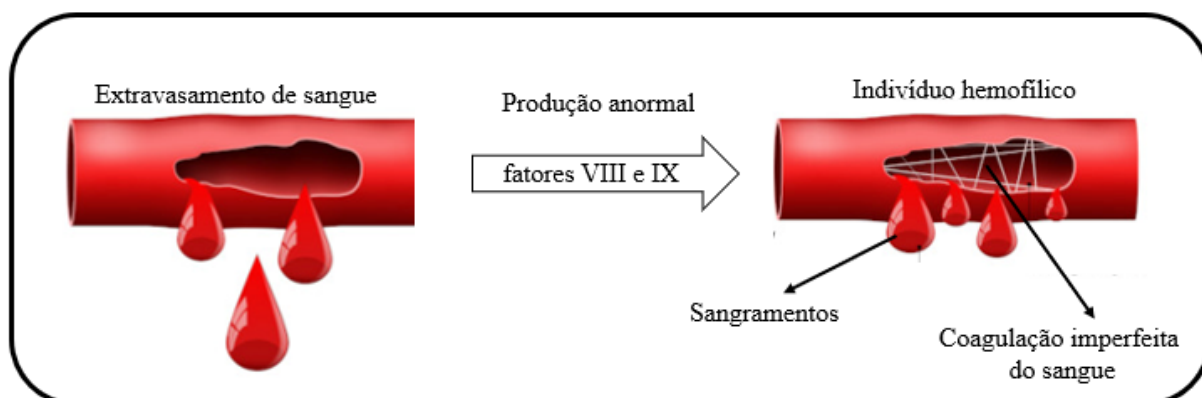


Figura 2. Representação esquemática da produção anormal dos fatores VIII e IX em indivíduos hemofílicos.

As deficiências hereditárias dos fatores I, II, V, VII, VIII, X, XI e XIII, as deficiências combinadas de fatores V e VIII e deficiência de fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) são denominadas coagulopatias hereditárias raras. Os autores Caio et al. (2001); Brasil (2015); Zago (2014) enfatizam que são conhecidas dois tipos associada a deficiências dos fatores VIII ou IX: a Hemofilia A e Hemofilia B, que podem ser de origem hereditária ou adquirida.

### Hemofilia A

A hemofilia A é um dos distúrbios hemorrágicos hereditários mais comuns. Segundo Silva (2015) essa coagulopatia resulta da deficiência ou do defeito do fator VIII e pode apresentar-se sob graus variáveis de deficiência, resultando em tempo prolongado de coagulação sanguínea.

O gene desse fator está situado no Xq28, onde é a banda mais distal do braço longo do cromossomo X. Possui grandes dimensões, com 186 kb de comprimento, constituindo-se de 9 kb de DNA organizado em 26 éxons. A sua estrutura constituída em 3 domínios principais: A, B e C.

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

Segundo Costa (2015) o fator VIII é produzido principalmente no fígado e células endoteliais dos vasos sanguíneos e, após a sua formação, é liberado para a circulação sanguínea e junto ao FvW plasmático formam um complexo.

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 (BRASIL, 2015). O tratamento correto para a doença solicita infusões de concentrados do FVIII purificado de plasma humano ou FVIII recombinante.

De acordo com o documento “Imunotolerância: protocolo de uso de indução de Imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor” elaborado pelo Ministério da Saúde essa patologia é classificada conforme o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente em: leve (quando o nível é de 5% a 40% (ou  $> 0,05$  a  $0,40$  UI/ml), moderada de 1% a 5% (ou  $0,01$  a  $0,05$  UI/ml) e grave, quando inferior a 1% (ou  $< 0,01$  UI/ml) (BRASIL, 2015).

### **Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A**

A Tabela 1 ilustra os dados nacionais relacionando a distribuição da população masculina por região geográfica, portadores de fenótipos com hemofilia A. Nota-se que, a prevalência da doença entre as regiões brasileiras, atingiu 1,1 por 10.000 nascimentos de indivíduos do gênero masculino.

A distribuição percentual da hemofilia A, segundo as regiões geográficas brasileiras, indica que a região Sudeste concentra 41,6% dos casos, seguida pelas Regiões Nordeste (26,46%), Sul (15,3%), Norte (8,56%) e Centro-Oeste (8,08%).

Ressalta-se que nem todas as regiões brasileiras apresentaram o mesmo coeficiente de incidência da hemofilia A. A incidência da hemofilia A nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste apresentaram valores inferiores à prevalência esperada, 1,0 por 10.000 indivíduos do sexo masculino, respectivamente.

No que diz respeito ao total da população masculina ( $n = 104.546.709$ ) do território brasileiro IBGE (2022), observou-se 10.984 indivíduos do gênero masculino portadores de fenótipo com a hemofilia A. Dentre esses, foi verificado que 7.476 indivíduos (68,06%) estão concentrados na região Sudeste e Nordeste do país.

Ao analisar a distribuição da população masculina com fenótipo da hemofilia A por região, foi observado que a região Sudeste registrou o maior número de casos, com 4.569 indivíduos, seguido da região Nordeste com 2.907. Isso se deve, em grande parte, à essas regiões agruparem o maior contingente populacional do Brasil com aproximadamente 43.618.999 e 28.406.794 de indivíduos do gênero masculino, respectivamente, 68,9% do total da população masculina brasileira.

Segundo o IBGE (2022); Brasil (2022) a região Sudeste, além de concentrar os principais centros médicos de hemofilia do país, também concentra maior acesso à saúde e à

informação sobre hemofilia, o que aumenta a conscientização sobre a doença, viabilizando um maior número de diagnósticos de hemofílicos e melhoria na eficácia do tratamento.

**Tabela 1. Número populacional com percentual relativo de indivíduos do sexo masculino e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por região geográfica do Brasil.**

<b>Região</b>	<b>População masculina</b>	<b>Numero com Hemofilia A</b>	<b>%</b>	<b>Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino</b>
Norte	9.397.069	940	8,56	1,0
Nordeste	28.406.794	2.907	26,46	1,0
Centro Oeste	8.194.509	888	8,08	1,1
Sudeste	43.618.999	4.569	41,6	1,0
Sul	14.929.338	1.680	15,3	1,1
<b>Total</b>	<b>104.546.709</b>	<b>10.984</b>	-	<b>1,1</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

### **Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A nos Estados da Região Norte do Brasil**

A Tabela 2. apresenta a distribuição dos coeficientes de prevalência da hemofilia A por Estado da Região Norte, demonstrando que a prevalência variou de 0,7 a 1,3 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino. O Estado do Amazonas apresentou valor superior à prevalência esperada para a região norte, 1,3 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino. Os estados de Rondônia (RO) e Tocantins (TO) apresentaram valores de coeficiente menores que o do total da região Norte, respectivamente, 0,7 e 0,7 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino, seguidos pelo Amapá (AP) e Roraima (RR), respectivamente 0,8 e 0,8 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino. Acre (AC) e Pará (PA).

Com base na população masculina total da Região Norte ( $n = 9.397.069$ ), observou-se 940 indivíduos do sexo masculino portadores da hemofilia A (IBGE, 2022). Dentre esses, 444 (47,23%) e 277 (29,47%) casos de hemofilia estão concentrados, respectivamente, nos Estados do Pará e Amazonas.

A distribuição percentual da hemofilia A em indivíduos do gênero masculino, segundo os Estados da região Norte, indica que o Pará concentra 47,23% dos casos dessa Região. O estado do Amazonas concentra 29,47% dos casos, seguido pelos estados de Rondônia (7,02%), Tocantins (5,96%), Acre (4,47%), Amapá (2,23%) e Roraima (2,23%).

**Tabela 2. Distribuição do número populacional de indivíduos do sexo masculino com percentual relativo e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado da Região Norte do Brasil.**

Região	UF	População masculina	Numero com Hemofilia A	%	Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino
Norte	AC	436.422	42	4,47	1,0
	AM	2.138.121	277	29,47	1,3
	AP	424.317	34	3,62	0,8
	PA	4.366.156	444	47,23	1,0
	RO	944.802	66	7,02	0,7
	RR	279.734	21	2,23	0,8
	TO	807.517	56	5,96	0,7
<b>Total</b>		<b>9.397.069</b>	<b>940</b>	-	<b>1,0</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

### **Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A nos Estados da Região Centro Oeste do Brasil**

A Tabela 3, apresenta a distribuição dos coeficientes de prevalência da hemofilia A por Estado da Região Centro Oeste. Ressalta-se que nem todos os Estados apresentaram o mesmo coeficiente. Os Estados de Goiás (GO), Mato Grosso do Sul (MS) e Mato Grosso (MT) apresentaram valores inferiores à prevalência esperada, variando de 0,8 a 1,0 hemofílico por 10.000 pessoas do sexo masculino. O Distrito Federal (DF) apresentou valor superior à prevalência esperada para a região Centro Oeste, 1,8 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino.

Com base na população masculina total da Região Centro Oeste (n = 8.194.509), observou-se 888 indivíduos do sexo masculino são portadores da hemofilia A. Dentre esses, 614 (69,14%) casos de hemofilia A masculina estão concentrados, respectivamente, no Distrito Federal (DF) e Estado de Goiás.

A distribuição percentual da hemofilia A em indivíduos do gênero masculino, segundo os Estados da região Centro Oeste, indica que o Estado de Goiás concentra 38,29% dos casos de Hemofilia A da região Centro Oeste. O Distrito Federal concentra 30,85% dos casos, seguido pelos Estados do Mato Grosso (18,58%) e Mato Grosso do Sul (12,27%).

**Tabela 3. Distribuição do número populacional de indivíduos do sexo masculino com percentual relativo e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado da Região Centro Oeste do Brasil.**

Região	UF	População masculina	Numero com Hemofilia A	%	Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino
Centro Oeste	DF	1.520.119	274	30,85	1,8
	GO	3.510.895	340	38,29	1,0
	MS	1.401.851	109	12,27	0,8
	MT	1.761.644	165	18,58	0,9
<b>Total</b>		<b>8.194.509</b>	<b>888</b>	-	<b>1,1</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.



## Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A nos Estados da Região Nordeste do Brasil

A Tabela 4, apresenta a distribuição dos coeficientes de prevalência da hemofilia A por Estado da Região Nordeste. Ressalta-se que nem todos os Estados apresentaram o mesmo coeficiente. Os Estados da Bahia (BA), Maranhão (MA) e Sergipe (SE) apresentaram valores inferiores à prevalência esperada, variando de 0,7 a 0,9 hemofílico por 10.000 pessoas do sexo masculino. Os Estados de Alagoas (AL), Ceará (CE), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Piauí (PI) e Rio Grande do Norte apresentaram valores igual ou superior à prevalência esperada para a região Nordeste, variando de 1,0 a 1,3 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino.

Com base na população masculina total da Região Nordeste (n = 28.406.907), observou-se que 2.907 indivíduos do sexo masculino são portadores da hemofilia A. Dentre esses, 1730 (59,51%) casos de hemofilia A estão concentrados, respectivamente, nos Estados da Bahia, Ceará e Pernambuco.

A distribuição percentual da hemofilia A em indivíduos do gênero masculino, segundo os Estados da região Nordeste, indica que o Estado da Bahia concentra 20,91% dos casos da Região Nordeste. O Estado de Pernambuco concentra 20,36% dos casos, seguido pelos Estados do Ceará (18,23%), Paraíba (8,53%), Maranhão (8,12%), Alagoas (7,15%), Piauí (6,91%), Rio Grande do Norte (6,16% e Sergipe (3,61%).

**Tabela 4. Distribuição do número populacional de indivíduos do sexo masculino com percentual relativo e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado da Região Nordeste do Brasil.**

Região	UF	População masculina	Numero com Hemofilia A	%	Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino
Nordeste	AL	1.653.922	208	7,15	1,3
	BA	7.627.328	608	20,91	0,8
	CE	4.482.835	530	18,23	1,2
	MA	3.509.958	236	8,12	0,7
	PB	1.980.643	248	8,53	1,3
	PE	4.666.284	592	20,36	1,3
	PI	1.571.589	201	6,91	1,3
	RN	1.769.591	179	6,16	1,0
	SE	1.144.644	105	3,61	0,9
<b>Total</b>		<b>28.406.794</b>	<b>2.907</b>	-	<b>1,0</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

## Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A nos Estados da Região Sudeste do Brasil

A Tabela 5, apresenta a distribuição dos coeficientes de prevalência da hemofilia A por Estado da Região Sudeste. Ressalta-se que nem todos os Estados desta região apresentaram o mesmo coeficiente. O Estado de Minas Gerais (MG) apresentou valor inferior à prevalência esperada para essa região, 0,9 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino. Os Estados do Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo apresentaram valores igual ou superior

à prevalência esperada para essa região, variando de 1,0 a 1,4 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino.

Com base na população masculina total da Região Nordeste (n = 43.618.999), observou-se que 4.569 indivíduos do sexo masculino são portadores do fenótipo da hemofilia A. Dentre esses, 3330 (72,9%) casos de hemofilia A estão concentrados, respectivamente, nos Estados do Rio de Janeiro e São Paulo.

A distribuição percentual da hemofilia A em indivíduos do gênero masculino, segundo os Estados da região Sudeste, indica que o Estado de São Paulo concentra 49,66% dos casos da Região Sudeste. O Estado do Rio de Janeiro concentra 23,22% dos casos, seguida pelos Estados de Minas Gerais (20,79%) e Espírito Santo (6,32%).

**Tabela 5. Distribuição do número populacional de indivíduos do gênero masculino com percentual relativo e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado da Região Sudeste do Brasil.**

<b>Região</b>	<b>UF</b>	<b>População masculina</b>	<b>Numero com Hemofilia A</b>	<b>%</b>	<b>Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino</b>
<b>Sudeste</b>	ES	2.063.065	289	6,32	1,4
	MG	10.658.480	950	20,79	0,9
	RJ	8.208.410	1.061	23,22	1,3
	SP	22.689.044	2.269	49,66	1,0
<b>Total</b>		<b>43.618.999</b>	<b>4.569</b>	-	<b>1,0</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

### **Distribuição populacional de indivíduos do sexo masculino com fenótipo da Hemofilia A nos Estados da Região Sul do Brasil**

A Tabela 6, apresenta a distribuição dos coeficientes de prevalência da hemofilia A por Estado da Região Sul. Ressalta-se que nem todos os Estados apresentaram o mesmo coeficiente. Os Estados do Paraná (PR) e Rio Grande do Sul (RS) apresentaram valores superiores à prevalência esperada, variando de 1,1 a 1,3 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino. O Estado de Santa Catarina (SC) apresentou valor inferior à prevalência esperada para a região Sul, 0,9 hemofílicos por 10.000 pessoas do sexo masculino.

Com base na população masculina total da Região Sul (n = 14.929.338), observou-se que 1.680 indivíduos do sexo masculino são portadores da hemofilia A. Dentre esses, 1354 (80,6%) casos de fenótipos de hemofilia A estão concentrados, respectivamente, nos Estados do Paraná e Rio Grande do Sul.

A distribuição percentual da hemofilia A em indivíduos do gênero masculino, segundo os Estados da região Sul, indica que o Estado do Paraná concentra 43,45% dos casos da Região Sul. O Estado do Rio Grande do Sul concentra 37,14% dos casos, seguido pelo Estado de Santa Catarina (19,41%).

**Tabela 6. Distribuição do número populacional de indivíduos do sexo masculino com percentual relativo e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado da Região Sul do Brasil.**

<b>Região</b>	<b>UF</b>	<b>População masculina</b>	<b>Numero com Hemofilia A</b>	<b>%</b>	<b>Hemofilia A/10.000 pessoas do sexo masculino</b>
<b>Sul</b>	PR	5.688.905	730	43,45	1,3
	RS	5.596.375	624	37,14	1,1
	SC	3.644.058	326	19,41	0,9
<b>Total</b>		<b>14.929.338</b>	<b>1.680</b>	-	<b>1,1</b>

Fonte: Ministério da Saúde, 2022.

Segundo o Relatório da Pesquisa Global Anual da Federação Mundial de Hemofilia de 2021 (2022), foram identificados 233.577 pacientes com Hemofilia no mundo e, desses, aproximadamente 80% são casos de Hemofilia A. Além disso, a Hemofilia A apresenta incidência de um caso para cada 5 mil a 10 mil nascimentos de sujeitos do sexo masculino, sendo o Brasil o país com a 4ª maior população de hemofílicos no mundo (SAYAGO & LORENZO, 2020).

As Tabela 1 a 6 ilustra a distribuição do número populacional de indivíduos do sexo masculino e coeficiente de prevalência de casos de fenótipos hemofílicos A por Estado e Região do Brasil, demonstrando que, no total do País, a prevalência atingiu 1,1 hemofílicos por 10.000 indivíduos do sexo masculino. A proporção de indivíduos do sexo masculino com Hemofilia A nas regiões geográficas do Brasil mostrou-se variando de 1,0 a 1,1 hemofílico para cada 10.000 indivíduos do sexo masculino, próxima ou igual à proporção nacional de 1,1 hemofílico para cada 10.000 indivíduos do sexo masculino.

No entanto, ao se analisar a distribuição dos casos de fenótipos hemofílicos por Estado (Tabelas 2 a 6), ressalta-se que nem todos eles apresentaram o mesmo coeficiente de prevalência. O Distrito Federal (DF) e os estados de Alagoas (AL), Paraíba (PB), Pernambuco (PE), Piauí (PI), Ceará (CE), Amazonas (AM), Espírito Santo (ES), Rio de Janeiro (RJ) e Paraná (PR) apresentaram valores superiores à prevalência esperada, variando de 1,8/10.000 indivíduos do sexo masculino (DF), 1,4/10.000 indivíduos do sexo masculino (ES), 1,3/10.000 indivíduos do sexo masculino (AL, PB, PE, PI, AM, PR) a 1,2/10.000 indivíduos do sexo masculino (CE). Os estados de Maranhão, Rondônia, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Amapá e Roraima apresentaram os valores mais baixos, que variaram entre 0,7 e 0,8/10.000 indivíduos do sexo masculino.

Ao todo, estão registrados 10.984 indivíduos do sexo masculino com hemofilia A no território brasileiro. Dentre esses, a Região Sudeste concentra  $n = 4.569$  (41,6%) dos casos de hemofilia A do Brasil, acompanhada pela Região Nordeste  $n = 2.907$  (26,46%), Sul  $n = 1.680$  (15,3%), Norte  $n = 940$  (8,56%) e Centro-Oeste  $n = 888$  (8,08%).

Quanto à análise dos pacientes por unidade federativa, a maior prevalência de hemofilia A ocorreu no Distrito Federal, 1,8/10.000 indivíduos do sexo masculino (Tabela 3). E dos 10.984 casos de hemofilia A cadastrados em todo Brasil, 20,66% ( $n = 2.269$ ) estão concentrados no Estado de São Paulo (Tabela 5). Estes números demonstram a importância de se estudar os dados referentes ao Estado de São Paulo.

Constatou-se, também, pelos resultados que foram ilustrados nas Tabelas 1 a 6, que o gene da hemofilia A está ocorrendo em todo o território brasileiro. Portanto, pelo fato de a Hemofilia A ser doença genética recessiva ligada ao cromossomo X e determinada pela ausência ou deficiência do fator VIII, indivíduos do sexo masculino, possuem maior

probabilidade de desenvolverem a doença, uma vez que apresentam maiores chances de herdarem o gene da hemofilia.

Ribeiro et al., (2021) reitera que a hemofilia afeta principalmente homens devido à sua herança recessiva ligada ao cromossomo X. Homens possuem um único alelo de fator VIII (XY), tornando-os suscetíveis à doença quando esse alelo possui uma mutação. Nas mulheres, que têm dois alelos (XX), uma única mutação as torna portadoras da doença e com 50% de chance de transmiti-la a seus filhos. As mulheres com mutações em ambos os alelos podem manifestar a doença, embora isso seja extremamente raro, fato esse também bem evidenciado na pesquisa atual.

De acordo com Nunes et al. (2009) por se tratar de uma patologia que afeta genes de herança recessiva ligada ao cromossomo X, podemos observar dois genótipos possíveis para homens:  $X^hY$  (hemofílico) e  $X^HY$  (normal) e três para mulheres:  $X^HX^H$  (normal);  $X^HX^h$  (portadora); e  $X^hX^h$  (hemofílica). Considerando-se essas informações, 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, segundo Vrabic et al. (2012), pode passar o gene defeituoso apenas para sua filha.

Por ser um gene ligado ao cromossomo X e recessivo, a maior prevalência é em homens, com mulheres que possuem o gene sendo muitas vezes apenas portadoras da doença, não apresentando sintomas. Filhos de pais hemofílicos não desenvolvem a doença, enquanto filhas de pais hemofílicos são portadoras obrigatórias; já filhos de mães portadoras possuem 50% de chance de herdarem o cromossomo afetado, e filhos de mães hemofílicas herdarão o gene da doença. Tal aspecto genético elucidada a prevalência elevada em homens em relação a mulheres (BRASIL, 2022).

Portanto, a informação de herança genética sobre a hemofilia A, tem grande importância no processo de sensibilização e educação das famílias. Ressalta-se, que os pacientes com o diagnóstico de hemofilia, muitas vezes desconhecem a doença tão quanto os riscos que ela proporciona.

No Brasil, analisando a proporção de casos (Tabela 1), observamos uma crescente quantidade de indivíduos do sexo masculino, com estimativa de 1,1 recém-nascidos vivos do sexo masculino portadores de novos casos de hemofilia A ao ano, e que existam cerca de 10.984 pessoas do sexo masculino portadoras de hemofilia A. Assim, são necessárias novas pesquisas científicas a fim de buscar melhorias para a sociedade. A orientação por sua vez tem papel fundamental neste processo. Ressaltando-se que muitas são as dificuldades enfrentadas pelos portadores de hemofilia A desencadeada pela deficiência do Fator VIII da coagulação, devido às complicações clínicas da doença. E que a decisão entre portadores do gene da hemofilia, sobre a geração de filhos, principalmente nas chances de gerar novos descendentes, deve ser muito bem analisada entre o casal.

Segundo Sayago & Lorenzo (2020) é fundamental o entendimento que a hemofilia pode levar à incapacidade na realização de atividades motoras, causando problemas como artrose e hemartrose, o que resulta em dificuldades e limitações, especialmente em atividades escolares e no trabalho. Portanto, é essencial adaptar essas atividades para os hemofílicos, a fim de prevenir complicações graves e minimizar seu impacto social, visto que grande parte da população hemofílica é adulta, e possivelmente está inserida no mercado de trabalho.

De acordo com Srivastava et al. (2013; 2020) o tratamento padrão para todos os pacientes com hemofilia grave é a terapia de reposição regular, ou profilaxia com fatores de coagulação para prevenir sangramento e deve ser iniciado, se possível, antes dos 3 anos de idade a fim de evitar complicações musculoesqueléticas devido ao sangramento recorrente nos músculos e articulações. No entanto, de acordo com os autores Marques & Leite (2003) é relevante conscientizar-se de que o hemofílico é uma pessoa com as mesmas possibilidades de desenvolvimento físico, intelectual e social de qualquer outra pessoa. Ele possui as mesmas

capacidades, aptidões, potencialidades e produtividade, tanto no nível escolar como de trabalho, desde que receba oportunidades para tal.

Segundo Rodrigues (2010) 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.

É importante ressaltar que o aconselhamento genético permite que as famílias e o indivíduo portador da hemofilia aprendam o diagnóstico da doença e assim a lidar com os problemas inerentes, com os riscos e um melhor conhecimento dos testes disponíveis antes e depois do nascimento. Inicialmente é necessário definir e identificar a entidade patológica, para assim possibilitar uma melhor precisão de diagnóstico do aconselhamento genético.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, ficou evidenciado que a Hemofilia A é uma doença hereditária de caráter recessivo, ligado ao cromossomo X, desencadeada pela ausência ou carência acentuada do fator de coagulação VIII, gerada a partir de uma alteração que ocorre no gene codificador desse determinado fator, encontrada ao longo do braço do cromossomo sexual X, localizado na região cromossômica Xq28, manifestando-se através da ocorrência espontânea de hemorragias. E devido a esse padrão de herança, podemos observar dois genótipos possíveis para homens:  $X^hY$  (hemofílico) e  $X^HY$  (normal) e três para mulheres:  $X^HX^H$  (normal);  $X^HX^h$  (portadora); e  $X^hX^h$  (hemofílica).

No tocante aos registros analisados do sistema de Coagulopatias hereditárias do Ministério da Saúde, verificou-se que do total da população brasileira do gênero masculino, 10.984 indivíduos são portadores de fenótipo da hemofilia A.

No que diz respeito a distribuição territorial brasileira de indivíduos do gênero masculino portadores do fenótipo da hemofilia A, estimou-se que 1,1 em cada 10.000 indivíduos do gênero masculino seja afetado.

As regiões Nordeste e Sudeste concentram 68,06% de indivíduos do gênero masculino portadores do fenótipo da hemofilia A.

Por fim, a Hemofilia A (défice de fator VIII) é sem dúvida uma doença que vai muito além de seus caracteres genéticos, apresentando-se inserida em todo um contexto socioeconômico, étnico e epidemiológico que configuram um quadro de saúde pública extremamente preocupante, sendo alvo de inúmeras pesquisas em diversos países do mundo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRUDA, M. R. dos S. et al. Manejo de pacientes hemofílicos na clínica odontológica: uma revisão integrativa da literatura. RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 1-16, 2022.
- AYUSO, G. E.; BANET, E. Alternativas a La enseñanza de La Genética em educación secundaria. Enseñanza de las Ciencias. n. 20, v. 1, p. 133-157, (2002).
- BERNTORP, E.; SHAPIRO, A. D. Modern haemophilia care. The Lancet 2012; 370:1447-1456.
- BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Manual de reabilitação na hemofilia. Elaborado por: Mônica Hermida Cerqueira et al. Brasília: 2011.
- 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.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Hemofilia. Brasília-DF, 2015. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_hemofilia\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf)>.
- BRASIL, Ministério da Saúde avança no tratamento da hemofilia no País. Portal Brasil. Publicado dia 17/04/2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE/SAES. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Hemovida Web Coagulopatias, 2019.
- CAIO, V. M. et al. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 17, p. 535-605, 2001.
- CARAPEBA, R. P.; THOMAS, S. **Convivendo com a hemofilia**: manual de bolso. [Cuiabá]: Federação Brasileira de Hemofilia, 2007. Disponível em: <<http://www.hemofiliabrasil.org.br/>>.
- CASSETTE, A. C. O. S. Avaliação de biomarcadores fenotípicos celulares e humorais na Hemofilia A. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas de René Rachou. Orientador: Olindo Assis Martins Filho. Coorientador: Daniel Gonçalves Chaves. Belo Horizonte, 2016.
- 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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500018).
- COSTA, P. M. Hemofilias – uma abordagem atualizada. 2015. 106 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.
- COVAS, D. T.; LANGHI, J. D. M.; BORDIN, J. O. Hemoterapia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2007.

CUNHA, A. B. R. et al. Hemofilia: características e tratamento –a intervenção do profissional biomédico. In: SEMINÁRIO DE PESQUISA/SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 19., 2021, Curitiba. Anais[...]. Curitiba: UNIANDRADE, 2021. p. 1-4.

GARDNER, E. J.; SNUSTAD, D. P. Genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1986.

GRIFFITHS, A. J. F; WESSLER, S. R; LEWONTIN, R. C.; CARROLL, S. B. Introdução à Genética. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

HILGARTNER, M. W.; MCMILLAN, C. W. Distúrbios da coagulação. In: MILLER, D. R. et al. Hematologia pediátrica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. p. 705-770.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2022. IBGE, 2023.

FERREIRA, A. A.; LEITE, I. C. G.; BUSTAMANTE, M. T.; GUERRA, M. R. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. J Blood Med. 2014; 5:175-84

MARQUES, M. P. C.; LEITE, É. S. T. Cuidados nos pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand na cirurgia eletiva otorrinolaringológica. Rev. Bras. Otorrinolaringol. São Paulo, v. 69, n. 1, p. 40-46. 2003.

MEDEIROS, M. O.; ALVES, S. M.; KIMURA, M. T. Modelo didático aplicado no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da UFR/MT para interpretação genotípica do tipo sanguíneo deduzido pela sequência hipotética de DNA. Revista Biodiversidade - v.22, n.1, 2023 - pág. 33 – 52.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Hemofilia, 2<sup>a</sup> edição. Brasília – DF, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Perfil das Coagulopatias hereditárias no Brasil 2015. Brasília – DF, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual diagnóstico e tratamento de inibidores em pacientes com hemofilia congênita, 2<sup>a</sup> edição. Brasília – DF, 2022.

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. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. São Paulo, v. 31, n. 6, p. 437-443, 2009.

OYESIKU, L. et al. A hemofilia em imagens: versão adaptada. Caxias do Sul, 2005. Disponível em: <<http://www.hemofiliabrasil.org.br>>.

PACHECO, C. R. S. et al. Infusão endovenosa domiciliar: tecnologias educativas para o cuidado à pessoa com hemofilia. Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, v.35, p. 1-9, 2022.

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

RIBEIRO, J. P. Q. S.; MAGOSSO, W. R.; SEVERINO, A. D.; CARICILLI, B. B.; SANTOS, L. M. T.; CARVALHO, M. P.; SPAZIANI, A. O. Aspectos genéticos da hemofilia A. Revisão de literatura / Genetic aspects of hemophilia a Literature review. Brazilian Journal of Development, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 48349–48362, 2021.

RODRIGUES, N. C. A. Hemofilia: origem, transmissão e terapia gênica. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, janeiro, 2005.

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://bгнаescola.files.wordpress.com/2010/11/hemofilia.pdf>.

SAYAGO, M.; LORENZO, C. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: Reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. **Interface**, v. 24, e180722, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>

SEELEY, R.; STEPHENS, T.; TATE, P. Anatomia & fisiopatologia. 3. ed. Lisboa: Lusodidacta, 2001.

SILVA, T. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na fundação HEMOMINAS – Minas Gerais, Brasil Dissertação (Mestrado) – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia BELO HORIZONTE 2015.

SRIVASTAVA A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013, 19(1): e1-e 47.

SRIVASTAVA, A et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, v. 26, 2020: 1-158.

TEIXEIRA, O. F. B. et al. Competências em promoção da saúde mobilizadas por enfermeiros em ambulatórios de hemofilia. Revista Enfermagem Atual In Derme, Rio de Janeiro, v. 96, n. 38, p. 1-14, 2022.

VRABIC1, A. C. A.; RIBEIRO C. A.; OHARA C. V. S; BORBA, R. I. H. Dificuldade para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 204-210, 2012.

ZAGO, A.; SILVEIRA, M. F.; DUMITH, S. C. Prevalência de doação de sangue e fatores associados, Pelotas, RS. Revista de Saúde Pública, v. 44. n.1, São Paulo, fev., 2010.

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

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA – WFH. Montréal, 2013. Disponível em: <<http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492>>.



WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Report on the Annual Global Survey 2017 is published by the World Federation of Hemophilia [Internet]. Montreal: WFH; 2019.

WORLD FEDERATION OF HAEMOPHILIA. Report on the Annual Global Survey 2020 [Internet]. Montréal: WFH; 2020.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, 2020.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Diretrizes da WFH para Manejo da Hemofilia, 3ª edição – Montreal, 2020.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. Report on the Annual Global Survey 2021 – Montreal, 2022.