



LAURA BELL MILAGRES DE ALMEIDA

DESAFIOS ENFRENTADOS POR PORTADORES DE HEMOFILIA A

Cuiabá/MT

2025

LAURA BELL MILAGRES DE ALMEIDA

DESAFIOS ENFRENTADOS POR PORTADORES DE HEMOFILIA A

Projeto de Conclusão de Curso apresentado
à Banca Avaliadora do Curso de
Biomedicina, da Faculdade Fasipe, como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Profº Me. Michell Charlles de
Souza Costa

Cuiabá/MT

2025

LAURA BELL MILAGRES DE ALMEIDA

DESAFIOS ENFRENTADOS POR PORTADORES DE HEMOFILIA A

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: XXXXXXXXXX
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor(a) Avaliador(a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Profº. Me. XXXXXX
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

Cuiabá- MT
2025

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu _____, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “_____” de autoria do(a) Graduando(a), _____, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, de de 2025.

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Ao meu amado Miqueias, que foi e permanece sendo minha grande inspiração nessa jornada. Por tudo o que você representa em minha vida, te dedico cada batida do meu coração.

AGRADEÇO,

À minha família, minha base e meu maior apoio, obrigada por todo o amor, paciência e encorajamento nos momentos de incerteza e cansaço. Cada palavra de incentivo e gesto de carinho foi essencial para que eu pudesse seguir em frente com determinação.

Aos meus professores, que, ao longo do curso, compartilharam seus conhecimentos com dedicação e compromisso, deixo minha sincera admiração e gratidão.

EPÍGRAFE

"Mas, em todas as coisas somos mais que vencedores, por meio daquele que nos amou."

- Romanos 8:3

LAURA BELLI MILAGRES DE ALMEIDA. DESAFIOS ENFRENTADOS POR PORTADORES DE HEMOFILIA A, 2025. 41 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária recessiva, ligada ao cromossomo X, resultante da deficiência ou ausência do fator VIII da coagulação, essencial para a hemostasia. Acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino e manifesta-se por sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos, cuja gravidade varia conforme os níveis plasmáticos do fator deficiente. Com prevalência global estimada em 17 casos por 10.000 habitantes, a doença é subnotificada em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde persistem desafios no diagnóstico precoce e no acesso equitativo ao tratamento. Este estudo qualitativo e descritivo teve como objetivo analisar os principais desafios clínicos, terapêuticos e sociais enfrentados por pacientes com hemofilia A, com base em revisão de literatura nacional e internacional, publicada entre 2009 e 2024, nas bases PubMed, SciELO, Google Acadêmico, *Brazilian Journal of Development e Research, Society and Development*. Entre os principais achados clínicos, destacam-se hemartroses, hematomas profundos e hemorragias em locais críticos, com risco significativo de morbidade e mortalidade. A presença de inibidores do fator VIII representa complicação terapêutica relevante. O diagnóstico baseia-se em exames como TTPA, dosagem de fator VIII e testes genéticos. O tratamento envolve a reposição do fator deficiente, de forma profilática ou sob demanda, com produtos plasmáticos ou recombinantes, disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar dos avanços, a baixa adesão terapêutica, os fatores psicossociais e as limitações estruturais do sistema de saúde afetam negativamente o manejo da doença. Assim, destaca-se a importância do acompanhamento multiprofissional, da formulação de políticas públicas eficazes e do incentivo à pesquisa em terapias gênicas, visando à melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Coagulação; Desafios; Hemofilia A.

LAURA BELLI MILAGRES DE ALMEIDA. CHALLENGES FACED BY PEOPLE WITH HEMOPHILIA A, 2025. 41 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

Hemophilia A is a hereditary X-linked recessive coagulopathy resulting from the deficiency or absence of coagulation factor VIII, which is essential for hemostasis. It predominantly affects males and manifests through spontaneous or post-traumatic bleeding episodes, the severity of which varies according to the plasma levels of the deficient factor. With a global prevalence estimated at 17 cases per 10,000 inhabitants, the disease is underreported in developing countries such as Brazil, where challenges persist regarding early diagnosis and equitable access to treatment. This qualitative and descriptive study aimed to analyze the main clinical, therapeutic, and social challenges faced by patients with Hemophilia A, based on a review of national and international literature published between 2009 and 2024, using databases such as PubMed, SciELO, Google Scholar, Brazilian Journal of Development, and Research, Society and Development. Among the main clinical findings are hemarthroses, deep hematomas, and bleeding in critical sites, posing significant risks of morbidity and mortality. The presence of factor VIII inhibitors represents a major therapeutic complication. Diagnosis is based on tests such as aPTT, factor VIII assays, and genetic testing. Treatment involves replacement of the deficient factor, either prophylactically or on demand, using plasma-derived or recombinant products, which are provided by the Brazilian Unified Health System (SUS). Despite advances, low treatment adherence, psychosocial factors, and structural limitations of the healthcare system negatively impact disease management. Thus, the importance of multidisciplinary follow-up, the development of effective public policies, and the promotion of research in gene therapies are highlighted, aiming to improve the prognosis and quality of life for patients.

Keywords: Challenges, Coagulation, Hemophilia A

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FT - Fator tecidual

FXa – Fator X ativado

FVa – Fator V ativado

TFPI - Inibidor da via do fator tecidual

HAH – Hemofilia A hereditária

HAA – Hemofilia A adquirida

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativado

ELISA - Ensaio imunoenzimático ligado à enzima

TP – Tempo de protrombina

NGS - Sequenciamento de nova geração

PCR - Proteína C Reativa

SPR - Ressonância de plásmon de superfície

FVIII – Fator VIII

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

CTH - Centros de Tratamento de Hemofilia

SUS – Sistema único de saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cascata da coagulação sanguínea: via intrínseca e via extrínseca	18
Figura 2: Novo modelo da coagulação sanguínea	19
Figura 3: Hereditariedade da hemofilia	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Principais diferenças entre hemofilia adquirida e hereditária	23
Quadro 2: Exames laboratoriais para diagnóstico de hemofilia A	24
Quadro 3: Classificação da gravidade da hemofilia em relação às manifestações hemorrágicas	
26	
Quadro 4: Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia	28

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	13
1.1 Objetivos	16
1.1.1 Objetivo Geral	16
1.1.2 Objetivos Específicos	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 Coagulação Sanguínea	17
2.2 Hemofilia A: Definição e Fisiopatologia	20
2.3 Diagnóstico da Hemofilia A	23
2.4 Manifestações Clínicas da Hemofilia A	25
2.5 Tratamento da Hemofilia A	28
2.6 Principais desafios enfrentados por portadores da Hemofilia A	31
2.7 Aspectos socioeconômicos e acesso ao tratamento	33
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
4. REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A hemofilia A é um distúrbio hereditário raro, ligado ao cromossomo X, que afeta a capacidade de coagulação adequada do sangue devido à deficiência no fator VIII da coagulação sanguínea, geralmente manifesta-se em indivíduos do sexo masculino. O fator VIII é essencial para o processo de coagulação e a sua ausência ou deficiência pode levar a hemorragias, tanto após traumas quanto espontaneamente em casos graves da doença. A deficiência é categorizada de acordo com a dosagem dos fatores circulantes no plasma, podendo ser: leve (acima de 5%), moderada (de 1% a 5%) ou grave (menor que 1%) (CROTEAU, 2018).

Estima-se que cerca de 1 a cada 5.000 nascimentos masculinos seja afetado pela hemofilia A, resultando em uma prevalência mundial de aproximadamente 17 casos a cada 10.000 habitantes. A doença está presente em todas as regiões do mundo, porém, em países menos desenvolvidos, é comum que muitos casos não sejam identificados ou tratados adequadamente, devido a obstáculos como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, baixa disponibilidade de tratamento, entre outros fatores (MELO et al., 2023).

Em 2019, aproximadamente 200 mil pessoas foram diagnosticadas com a doença em todo o mundo, segundo a Federação Mundial da Hemofilia (ANDRADE et al., 2014). No Brasil, a prevalência estimada é de 2 a cada 10.000 nascimentos masculinos, sendo o terceiro país com a maior população de pessoas hemofílicas. Em 2013, por exemplo, havia 9.122 pacientes com hemofilia A registrados no país (FERREIRA et al., 2014).

A hemofilia A tem origem em alterações genéticas no cromossomo X, resultando em deficiência na produção do fator VIII da coagulação sanguínea, uma glicoproteína essencial para o processo de coagulação. O fator VIII atua como cofator na via intrínseca da coagulação, promovendo a ativação do fator X — etapa crucial para a formação do coágulo de fibrina, responsável por estancar sangramentos. Quando esse fator está ausente ou presente em níveis muito baixos, o organismo não consegue formar coágulos de maneira eficiente, o que pode levar o indivíduo a apresentar sangramentos espontâneos ou após traumas (CROTEAU, 2018; MELO et al., 2023).

Além das hemorragias que ocorrem após pequenos traumas, a hemofilia A pode provocar episódios hemorrágicos espontâneos em diversas partes do corpo, sem causa aparente. Um exemplo frequente é a hemartrose, sangramento intra-articular comum em indivíduos com hemofilia, que resulta em artralgia, inchaço e limitação dos movimentos articulares. Em todos os casos, o sangramento é prolongado devido à deficiência na coagulação (RIBEIRO et al., 2021). Uma complicação significativa enfrentada por indivíduos hemofílicos é o desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII. Esses inibidores são anticorpos produzidos pelo sistema imunológico que neutralizam o fator VIII administrado, reduzindo a eficácia do tratamento profilático. Nesses casos, pode ser necessário recorrer a terapias alternativas, como doses mais elevadas do fator VIII ou o uso de imunossupressores, além de exigir um monitoramento mais rigoroso dos níveis de coagulação (COLOMBO; ZANUSSO, 2013).

Entre os principais desafios hematológicos enfrentados por indivíduos com hemofilia, destaca-se a hemorragia intracraniana, considerada uma das complicações mais letais da doença. Trata-se da segunda maior causa de morte nesses pacientes, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 30%. Além disso, hemorragias no trato gastrointestinal e hematomas em regiões orofaríngeas representam riscos significativos, podendo levar ao óbito por asfixia em decorrência da obstrução das vias aéreas (RIBEIRO et al., 2021).

O diagnóstico da hemofilia A é realizado, inicialmente, por meio de exames laboratoriais específicos, que avaliam a eficiência do processo de coagulação do sangue e ajudam a identificar possíveis deficiências na formação de coágulos. Entre esses exames, destacam-se: contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), tempo de protrombina (TP) e tempo de trombina (TT). Contudo, para a identificação precisa do tipo específico de distúrbio hemorrágico, é necessário realizar a dosagem dos fatores de coagulação, exame que permite detectar qual nível está em déficit. Além disso, é essencial a análise genética, que pode confirmar alterações hereditárias, inclusive durante o pré-natal (COLOMBO; ZANUSSO, 2013; RIBEIRO et al., 2021; SWYSTUN; JAMES, 2017).

O tratamento da hemofilia A tem como objetivo controlar os episódios hemorrágicos, prevenir sangramentos recorrentes e minimizar complicações associadas à deficiência do fator VIII, uma vez que a doença não possui cura. A base terapêutica consiste na reposição do fator em déficit por meio da administração intravenosa de seus concentrados, que podem ser obtidos a partir de derivados do plasma humano ou produzidos por técnicas de engenharia genética, os chamados concentrados recombinantes (COLOMBO; ZANUSSO, 2013; MELO et al., 2023).

No Brasil, o tratamento é disponibilizado de forma gratuita e integral pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ele também pode ser realizado em regime domiciliar, permitindo que todos os pacientes com hemofilia A registrados em um Centro de Tratamento de Hemofilia tenham maior agilidade nas infusões e autonomia no manejo da condição (BRASIL, 2015).

A hemofilia A, além de ser uma doença que não tem cura e com manifestações agressivas, ainda pode afetar o indivíduo de forma psicológica, levando em conta que o medo de se machucar pode acarretar quadros de pânico, ansiedade e depressão. Com o avanço nos estudos sobre a hemofilia, atualmente é possível que indivíduos hemofílicos vivam de forma normal e com qualidade, desde que o tratamento seja seguido de forma adequada, tratamento este que atualmente é feito de forma individualizada, garantindo maior eficácia e êxito (OLIVEIRA et al., 2022).

Embora atualmente existam avanços significativos no estudo e tratamento da hemofilia, incluindo terapias medicamentosas eficazes e com opções de aplicação domiciliar, a baixa adesão ao tratamento e às prescrições médicas continua sendo um percalço que impacta negativamente tanto a melhora das hemorragias quanto das condições decorrentes. Desta forma, a baixa adesão ao tratamento afeta diretamente a sua eficácia e, conseqüentemente, a qualidade de vida do indivíduo (LIBERATO et al., 2014).

Considerando todos os desafios apresentados, bem como diversos outros vivenciados pelos pacientes, torna-se essencial a realização do tratamento contínuo de reposição do fator VIII desde a infância. Além disso, é fundamental o acompanhamento individualizado dos pacientes hemofílicos, com o objetivo de minimizar os episódios hemorrágicos característicos da doença. Paralelamente, deve-se fomentar a implantação de terapias gênicas, que possibilitam a produção endógena e sustentada dos fatores deficientes, contribuindo para uma melhora efetiva do quadro clínico. Tais medidas têm o potencial de elevar significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos indivíduos acometidos (COLOMBO; ZANUSSO, 2013).

Contudo, ainda são notórias algumas lacunas que comprometem a efetividade do tratamento, como a baixa adesão terapêutica, fatores socioeconômicos e limitações nos serviços de saúde ofertados aos pacientes, entre outros. Diante disso, é crucial adotar uma abordagem holística, que considere todos os aspectos envolvidos no cuidado ao paciente hemofílico, garantindo suporte contínuo e integrado às suas necessidades, de modo a promover maior eficácia terapêutica (BEZERRA et al., 2022).

Também se faz necessário destacar a importância do aprimoramento das políticas públicas e práticas de saúde voltadas ao atendimento e tratamento de indivíduos com hemofilia,

com o intuito de aumentar a adesão ao tratamento, minimizar os episódios hemorrágicos e prevenir danos permanentes decorrentes da doença (LIBERATO et al., 2014).

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, descritiva e qualitativa, cujo objetivo foi analisar e discutir os possíveis desafios enfrentados por pacientes portadores de hemofilia A, os tratamentos que visam amenizar danos decorrentes e a necessidade de maior atenção à doença. Para sua elaboração, foram pesquisados artigos e dissertações, utilizando as bases de dados como PubMed, SciELO, Google Acadêmico, *Brazilian Journal of Development e Research, Society and Development*. Os descritores utilizados foram “Hemophilia A”, “Hemophilia A and Diagnosis” e “Hemofilia A e Inibidores”. Os métodos de inclusão utilizados foram artigos publicados entre os anos de 2001 e 2025, nas línguas inglesa e portuguesa, sendo excluídos da revisão os trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra ou não se correlacionavam com a temática proposta.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Descrever sobre as dificuldades hematológicas enfrentadas por pacientes portadores de Hemofilia A e como afetam a qualidade de vida destes indivíduos.

1.1.2 Específicos

- Definir o que é a Hemofilia A, sua fisiopatologia e manifestações clínicas;
- Descrever sobre as complicações decorrentes das hemorragias causadas pela Hemofilia A e seus respectivos danos no indivíduo;
- Destacar a importância do acompanhamento médico individualizado e da profilaxia adequada para evitar ou amenizar possíveis complicações decorrentes da Hemofilia A.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Coagulação Sanguínea

O sistema hemostático é responsável por controlar os sangramentos e manter a integridade dos vasos sanguíneos, sendo composto principalmente pela vasculatura (vasos sanguíneos), plaquetas, proteínas da coagulação e o sistema fibrinolítico. Quando ocorre uma lesão vascular, inicia-se uma vasoconstrição local para reduzir o fluxo sanguíneo, seguida pela adesão e agregação de plaquetas ao local da lesão, formando o chamado tampão plaquetário. Paralelamente, ativa-se a cascata de coagulação, que culmina na formação de um coágulo de fibrina responsável por estabilizar o tampão plaquetário. Após a cicatrização, o sistema fibrinolítico atua na degradação do coágulo, garantindo o restabelecimento da fluidez sanguínea e a manutenção da hemostasia. Alterações nesse delicado equilíbrio hemostático podem causar distúrbios hemorrágicos conhecidos como coagulopatias hereditárias, decorrentes de deficiências ou disfunções em uma ou mais proteínas da coagulação (CHEE, 2014; ANDRADE et al., 2014).

O processo de coagulação sanguínea envolve a interação coordenada entre fatores de coagulação, plaquetas e íons cálcio, tendo a fibrina como o principal componente responsável pela formação do coágulo. Segundo Colombo e Zanusso (2013), desde 1964, a coagulação foi compreendida principalmente pelo modelo da “cascata da coagulação”, que divide o processo em duas vias:

- Via intrínseca: ativada por lesões no endotélio vascular e composta pelos fatores XII, XI, IX e VIII;
- Via extrínseca: ativada pelo fator tecidual (FT) e mediada pelo fator VII.

Ambas convergem na via comum, onde ocorre a ativação do fator X, que resulta na formação de trombina. Esta, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, promovendo a estabilização do coágulo (COLOMBO; ZANUSSO, 2013).

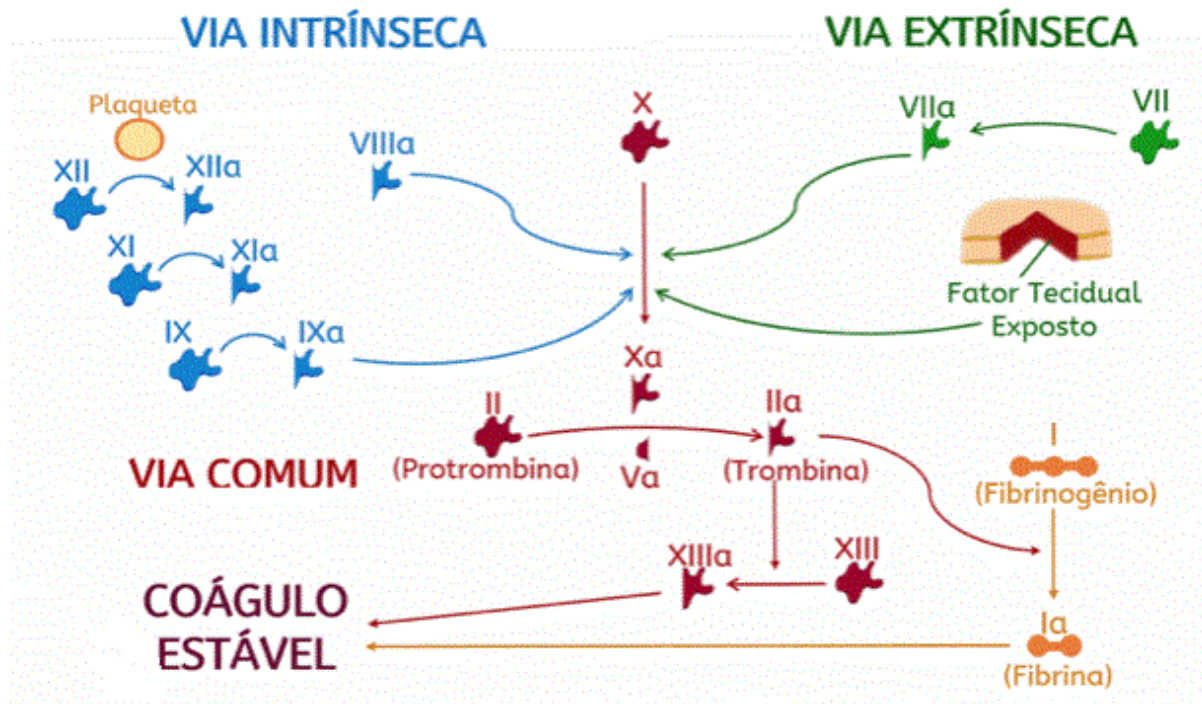


Figura 1: Cascata da coagulação sanguínea: via intrínseca e via extrínseca

Fonte: RNI, 2023

Com os avanços científicos, uma nova compreensão do processo de coagulação passou a ser adotada, reformulando os conceitos anteriormente estabelecidos. Segundo Ferreira et al. (2010), o mecanismo da coagulação sanguínea pode ser descrito em quatro fases dinâmicas e interdependentes, que explicam com maior precisão a complexidade desse processo.

A primeira fase é denominada iniciação, e ocorre quando há uma lesão no vaso sanguíneo, expondo células que expressam fator tecidual (FT) à corrente sanguínea. Esse fator entra em contato com o fator VII circulante, ativando-o. O complexo formado entre o FT e o fator VII ativado (FVIIa/FT) promove a ativação inicial dos fatores IX e X. O fator X ativado (FXa), ao se associar com o fator V ativado (FVa), forma o complexo protrombinase, que é responsável pela conversão de pequenas quantidades de protrombina em trombina. Essa produção inicial de trombina é essencial para desencadear as etapas seguintes do processo hemostático (FERREIRA et al., 2010).

Na fase seguinte, chamada amplificação, a trombina gerada anteriormente passa a desempenhar um papel fundamental ao ativar intensamente as plaquetas e os cofatores fator V e fator VIII. As plaquetas aderem ao local lesionado e se tornam ativadas, oferecendo uma superfície ideal para a interação com as proteínas da coagulação. Nesse ambiente propício, o sistema se organiza para ampliar a produção de enzimas e proteínas necessárias à formação do coágulo (COLOMBO; ZANUSSO, 2013).

Em seguida, ocorre a fase de propagação, caracterizada pela formação do complexo tenase, resultante da interação entre o fator IXa e o fator VIIIa. Esse complexo tem a função de intensificar a produção do fator X ativado, que, em grandes quantidades, volta a se associar ao fator V ativado. Essa nova formação do complexo protrombinase resulta na geração massiva de trombina, a qual converte o fibrinogênio em fibrina. As moléculas de fibrina então se organizam, formando um coágulo estável e eficaz no controle da hemorragia (FERREIRA et al., 2010).

Por fim, a fase de finalização é responsável por limitar a coagulação ao local da lesão, evitando a propagação descontrolada do processo. Nesse estágio, entram em ação os anticoagulantes naturais, como a antitrombina, a proteína C ativada, a proteína S e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI). Essas substâncias neutralizam os fatores ativados remanescentes, prevenindo a formação de trombozes indesejadas. Essa etapa final é crucial para o equilíbrio do sistema hemostático, assegurando que a coagulação ocorra de forma localizada e regulada (COLOMBO; ZANUSSO, 2013).

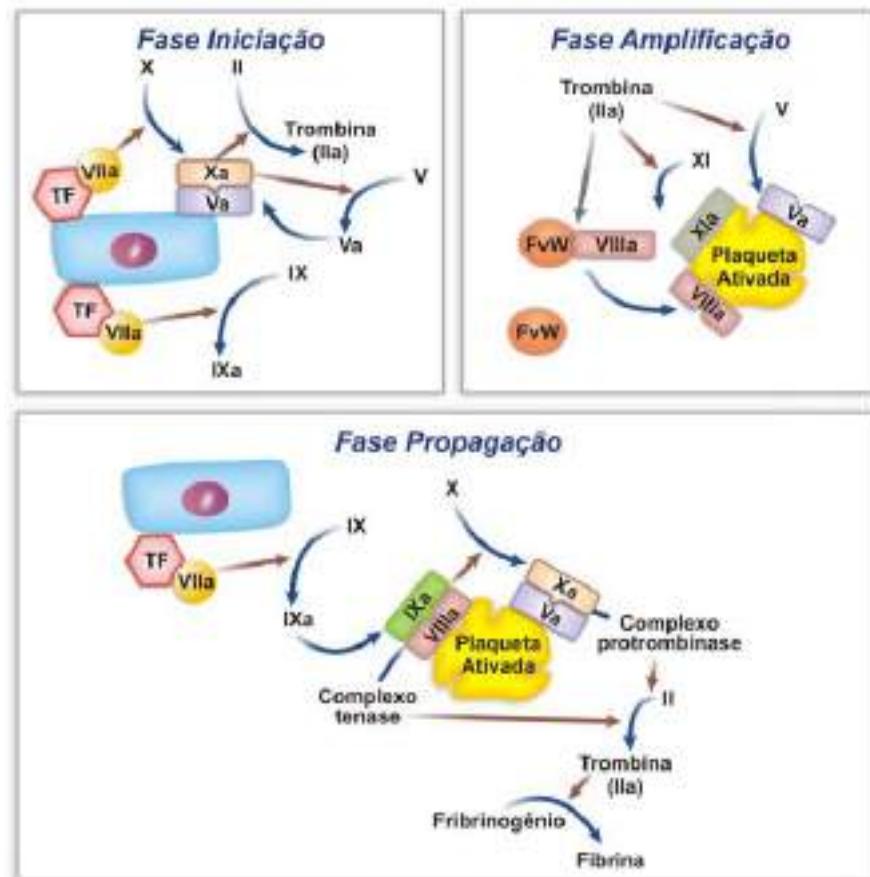


Figura 2: Novo modelo da coagulação sanguínea

Fonte: RODRIGUES et al., 2012

Diferentemente do modelo tradicional (cascata da coagulação), essa abordagem resolve algumas inconsistências clínicas observadas, como o fato de que indivíduos com deficiência do fator XII não costumam apresentar sangramentos espontâneos, enquanto aqueles com deficiência dos fatores VIII ou IX, como ocorre na hemofilia A ou B, apresentam quadros hemorrágicos severos. A explicação reside no papel crítico da fase de propagação: mesmo que a fase inicial da coagulação esteja funcional nos hemofílicos, o comprometimento do complexo tenase impede a geração adequada de fator Xa (FXa), comprometendo a produção de trombina em quantidade suficiente para estabilizar o coágulo de fibrina (FERREIRA et al., 2010).

2.2 Hemofilia A: Definição e Fisiopatologia

As hemofilias constituem distúrbios hemorrágicos de origem genética, caracterizados pela deficiência quantitativa ou funcional de proteínas essenciais para a cascata da coagulação. As formas mais prevalentes são a hemofilia A, causada pela deficiência do fator VIII, e a hemofilia B, resultante da deficiência do fator IX. Ambas compartilham manifestações clínicas

semelhantes, como sangramentos musculares e articulares espontâneos ou pós-traumáticos, sendo a diferenciação laboratorial fundamental para o diagnóstico correto, visto que o tratamento é específico para o fator deficiente (ANDRADE et al., 2014).

A hemofilia A pode se manifestar de duas formas distintas: a forma hereditária (HAH) e a forma adquirida (HAA). A hemofilia A hereditária está relacionada a mutações genéticas ligadas ao cromossomo X, geralmente apresentando sintomas já nos primeiros anos de vida. Por outro lado, a hemofilia A adquirida ocorre em indivíduos sem histórico familiar de distúrbios hemorrágicos, podendo surgir em qualquer fase da vida, com uma taxa de incidência estimada em aproximadamente 1,5 casos por milhão de habitantes ao ano. Embora possa acometer indivíduos de diferentes faixas etárias, sua manifestação é mais comum em adultos e idosos, especialmente em contextos associados à gestação, ao puerpério ou à presença de doenças autoimunes (VASQUEZ, 2010).

As causas da hemofilia A hereditária se originam em alterações no gene *F8*, presente no cromossomo X. Este gene é responsável por codificar o fator VIII da coagulação sanguínea, glicoproteína que atua na via intrínseca da coagulação como cofator do fator IX, sendo fundamental para a formação dos coágulos de fibrina — proteína que, associada às plaquetas, auxilia no estancamento de sangue. A deficiência deste fator compromete diretamente a formação dos coágulos, acarretando sangramentos prolongados e recorrentes (MELO et al., 2023).

As mutações responsáveis por essas deficiências podem incluir inserções, deleções, mutações pontuais ou inversões, como a inversão intrônica do íntron 22, frequentemente observada na hemofilia A grave, levando à produção ausente ou disfuncional do fator VIII (RIBEIRO et al., 2021). Embora rara, a manifestação em mulheres pode ocorrer em decorrência de herança dupla, mosaicismo somático ou mutações espontâneas com inativação do X normal. Apesar do caráter hereditário, estima-se que aproximadamente 30% dos casos de hemofilia A resultem de mutações *de novo*, ou seja, sem histórico familiar prévio, representando um desafio adicional para o rastreamento genético (PINHEIRO et al., 2017).

A hemofilia A hereditária apresenta padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X, afetando majoritariamente indivíduos do sexo masculino, uma vez que possuem apenas uma cópia do referido cromossomo. As mulheres, por sua vez, tendem a ser portadoras assintomáticas, mas podem manifestar sintomas em casos de inativação do X (lisonização) ou quando herdam o alelo mutado de ambos os genitores (CROTEAU, 2018).

A doença pode ser classificada de acordo com os níveis plasmáticos de fator VIII em:

- Leve: atividade do fator entre 5% e 40%;
- Moderada: entre 1% e 5%;
- Grave: <1% de atividade, associando-se a maior risco de sangramentos espontâneos

A compreensão da base genética e molecular dessas coagulopatias é essencial não apenas para o diagnóstico preciso, mas também para o aconselhamento genético, prevenção de complicações hemorrágicas e escolha da terapia de reposição ou profilática mais adequada (KUMAR et al., 2021).

Em pacientes com HAH grave, especialmente durante os primeiros anos de tratamento com reposição de fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos que neutralizam a atividade dessa proteína. A neutralização do fator VIII geralmente resulta de um bloqueio físico que impede a interação normal da proteína com outras moléculas da cascata de coagulação. Esse bloqueio ocorre devido à ligação dos anticorpos a regiões específicas do fator, chamadas epítomos, os quais se sobrepõem a domínios funcionais da molécula, dificultando a formação do complexo tenase, essencial à geração de trombina (HABART, 2005). A taxa de incidência desses aloanticorpos é de cerca de 30%, o que pode, consequentemente, levar a complicações significativas para o tratamento dos pacientes (RODRIGUES et al., 2018).

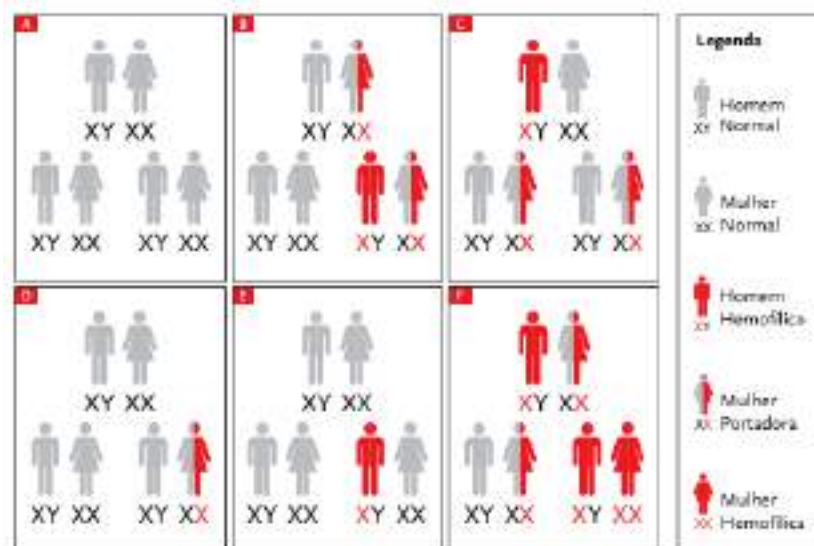


Figura 3: Hereditariedade da hemofilia

Fonte: BRASIL, 2015

Em aproximadamente 60% dos casos de hemofilia A adquirida, não é identificada uma causa subjacente. No entanto, a doença pode estar associada a diversos fatores, dentre eles pode-se considerar:

1. Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide, esclerose múltipla e síndrome de Sjögren;
2. Doenças hematológicas, como leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, mielofibrose e síndromes mielodisplásicas;
3. Condições alérgicas e dermatológicas, como asma, pênfigo e psoríase;
4. Reações adversas a medicamentos;
5. Pós-parto (VASQUEZ, 2010).

Na hemofilia A adquirida, os autoanticorpos produzidos pelo sistema imune (diferentes dos aloanticorpos desenvolvidos na HAH) interferem na atividade do fator VIII, seja por meio da sua neutralização funcional ou pelo aumento de sua eliminação do organismo, o que compromete sua função hemostática. Esses autoanticorpos dificultam a interação do FVIII com os fatores IXa e Xa, o que prejudica a formação adequada do complexo tenase e, consequentemente, a geração de trombina e a formação do coágulo de fibrina (GARCIA-CHAVEZ; MAJLUF-CRUZ, 2020).

Do ponto de vista clínico, destacam-se manifestações como hematomas e equimoses extensas. Diferentemente da HAH, os sangramentos articulares são pouco frequentes, possivelmente devido à presença residual do fator VIII, o qual mantém certa capacidade de gerar trombina e retardar o processo de fibrinólise na sinóvia. O diagnóstico é suspeitado inicialmente pela detecção de um TTPa isoladamente prolongado, o que indica deficiência ou inibição de fatores da via intrínseca da coagulação. A ausência de correção desse teste sugere a presença de um inibidor ou anticoagulante lúpico. Na exclusão deste último, deve-se considerar a presença de um inibidor adquirido contra o FVIII, o qual pode ser quantificado por meio do teste de Bethesda modificado ou por ensaio imunoenzimático (ELISA) para anticorpos anti-FVIII (MINGOT-CASTELLANO; NÚÑEZ; RODRÍGUEZ-MARTORELL, 2016).

HEMOFILIA A ADQUIRIDA	HEMOFILIA A HEREDITÁRIA
Os sintomas manifestam - se principalmente em adultos e idosos	Primeiros sintomas geralmente na infância
Não tem padrão hereditário	Padrão de herança ligado ao cromossomo X
Prevalência em mulheres	Prevalência em homens
Hemartroses raras	Hemartroses em 80% dos casos
Auto-anticorpos inibidores de fator VIII	Auto-anticorpos inibidores de fator VIII
Mortalidade elevada	Sem impacto imediato na mortalidade

Quadro 1: Principais diferenças entre hemofilia adquirida e hereditária

Fonte: GARCIA-CHÁVEZ & MAJLUF-CRUZ, 2020

2.3. Diagnóstico da Hemofilia A

O diagnóstico das hemofilias, em especial da hemofilia A, é um processo multidimensional que envolve a correlação entre a história clínica, avaliação laboratorial detalhada e análise genética, visando confirmar a deficiência do fator de coagulação afetado e orientar o manejo terapêutico adequado. Inicialmente, a suspeita clínica baseia-se em relatos de sangramentos espontâneos ou provocados por traumas leves, hemartroses, hematomas extensos e sangramentos prolongados após procedimentos invasivos, particularmente em indivíduos do sexo masculino, dado o padrão de herança ligada ao cromossomo X (SRIVASTAVA et al., 2020; PEYVANDI et al., 2019).

Os testes laboratoriais de triagem são fundamentais para avaliar o sistema hemostático global e detectar alterações na cascata da coagulação (Quadro 2). O exame mais sensível para hemofilia A é o TTPa, que se encontra prolongado devido à deficiência do fator VIII, componente da via intrínseca da coagulação. Em contrapartida, o TP, indicador da via extrínseca, normalmente apresenta valores dentro dos limites normais, o que ajuda a diferenciar a hemofilia de outras coagulopatias, como a doença de von Willebrand ou deficiências múltiplas de fatores (PINHEIRO et al., 2017; SRIVASTAVA et al., 2020). A contagem de plaquetas é essencial para excluir trombocitopenia, que pode simular quadros hemorrágicos, embora não faça parte do perfil da hemofilia (PINHEIRO et al., 2017).

A confirmação diagnóstica baseia-se na dosagem quantitativa do fator VIII plasmático, realizada por meio de ensaios de coagulação funcional, geralmente por cromogênese ou teste de coagulação em um analisador automático. A atividade do fator é utilizada para classificar a doença em leve (5–40% de atividade), moderada (1–5%) ou grave (<1%), o que é fundamental

para o planejamento terapêutico e prognóstico (SRIVASTAVA et al., 2020; PEYVANDI et al., 2019). Nos casos em que o tratamento com concentrados de fator VIII apresenta falha clínica, é imprescindível realizar a pesquisa de inibidores, anticorpos neutralizantes contra o fator VIII, por meio do teste de Bethesda ou métodos modificados, que quantificam a capacidade inibitória e orientam a mudança da estratégia terapêutica (SWYSTUN; JAMES, 2017; KEMPTON; WHITE, 2009).

EXAME	OBJETIVO	RESULTADO EM PACIENTES COM HEMOFILIA A
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa)	Avaliar a via intrínseca da coagulação	Prolongado, devido à deficiência do fator VIII
Tempo de Protrombina (TP)	Avaliar a via extrínseca da coagulação	Normal
Dosagem do Fator VIII	Quantificar a concentração do fator VIII circulante	Reduzida (< 40%), podendo ser classificada como leve, moderada ou grave
Teste de Mistura (TTPa Misto)	Identificar presença de inibidores contra o fator VIII	Correção indica deficiência; ausência de correção sugere inibidor circulante
Teste de Bethesda (modificado)	Quantificar a presença e o título de inibidores contra o fator VIII	Presença de unidades inibidoras por mL (≥0,6 U/mL confirma inibidor significativo)
Imunoensaio (ELISA para anti-FVIII)	Detectar autoanticorpos específicos contra o fator VIII	Resultado positivo indica resposta imune contra o FVIII

Quadro 2: Exames laboratoriais para diagnóstico de hemofilia A

Fonte: GARCIA-CHÁVEZ & MAJLUF-CRUZ, 2020

A análise genética do gene *F8*, que codifica o fator VIII, é um componente cada vez mais crucial no diagnóstico da hemofilia A. Técnicas como o sequenciamento direto de DNA, PCR para inversão do íntron 22 e, mais recentemente, o sequenciamento de nova geração (NGS), permitem a identificação de uma ampla variedade de mutações, incluindo inversões, deleções, inserções e mutações pontuais. A inversão do íntron 22 é a mutação mais prevalente entre pacientes com hemofilia grave, estando presente em cerca de 40 a 50% dos casos, associando-se a quadros clínicos mais severos e maior risco de desenvolvimento de inibidores (OLDENBURG et al., 2001; SRIVASTAVA et al., 2020). A detecção precoce dessas mutações possibilita o diagnóstico pré-natal e o aconselhamento genético, fundamentais para o manejo familiar e prevenção de complicações (SWYSTUN; JAMES, 2017).

Além disso, pesquisas recentes apontam para o uso de biossensores baseados em ressonância de plásmen de superfície (SPR) e citometria de fluxo como ferramentas promissoras para a detecção precoce e precisa de inibidores, aumentando a sensibilidade dos testes tradicionais e permitindo um acompanhamento mais eficaz dos pacientes (RODRIGUES et al., 2018). Apesar dos avanços tecnológicos, o diagnóstico adequado da hemofilia permanece

desafiador em países com recursos limitados, onde a infraestrutura laboratorial, o acesso a exames genéticos e a qualificação técnica dos profissionais são insuficientes, dificultando o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz (STONEBRAKER et al., 2010).

Em resumo, o diagnóstico da hemofilia A exige uma abordagem integrada que inclua a avaliação clínica, exames laboratoriais de coagulação e análise genética, complementada pela detecção de inibidores quando indicado. O avanço das técnicas moleculares e métodos diagnósticos inovadores tem ampliado as possibilidades de diagnóstico precoce, individualização terapêutica e aconselhamento genético, fundamentais para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para a redução das complicações hemorrágicas graves (SRIVASTAVA et al., 2020; PEYVANDI et al., 2019).

2.4. Manifestações Clínicas da Hemofilia A

A hemofilia A se manifesta de diversas formas, sendo a principal delas os sangramentos prolongados em todas as partes do corpo, tanto externos quanto internos, sendo mais frequentes em articulações e na musculatura estriada esquelética, podendo ocorrer após traumas ou de forma espontânea, dependendo do grau de severidade, causando sintomas subsequentes como edemas, artralguas, hematomas e dificuldade motora, entre outros (Quadro 3) (RIBEIRO et al., 2021).

É comum que pessoas com hemofilia apresentem quadros de melena, expectoração com sangue, gengivorragia, hematêmese (vômito com sangue), hematomas por todo o corpo, hematúria e hematomas orofaríngeos, que podem causar asfixia e levar ao óbito (Quadro 4). Dentre as diversas formas de hemorragias provocadas pela hemofilia A, uma das mais preocupantes é a hemorragia intracraniana, que, historicamente, devido à falta de tratamento adequado, já foi a principal causa de óbito de indivíduos hemofílicos (RIBEIRO et al., 2021).

GRAVIDADE	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICA
GRAVE	SANGRAMENTOS ESPONTÂNEOS OU APÓS PEQUENOS TRAUMAS; HEMARTROSE RECORRENTE; HEMATOMAS; HEMATÚRIA; HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL, OROFARÍNGEO OU NASAL; HEMATÊMESE; MELENA; HEMORRAGIA INTRACRANIANA; SANGRAMENTOS EM MUCOSAS.
MODERADA	HEMORRAGIAS APÓS TRAUMAS OU CIRURGIAS; OCASIONALMENTE ESPONTÂNEOS.
LEVE	SANGRAMENTOS APÓS TRAUMAS OU CIRURGIAS SIGNIFICATIVAS

Quadro 3: Classificação da gravidade da hemofilia em relação às manifestações hemorrágicas
Fonte: RIBEIRO et al., 2021

Além das manifestações já citadas, uma condição que afeta quase todos os portadores de hemofilia A hereditária é a hemartrose, que envolve o sangramento intra-articular ou nas cavidades sinoviais, afetando geralmente os joelhos, tornozelos, cotovelos e ombros, que são articulações de impacto. O acúmulo de sangue nas articulações pode causar, a longo prazo, quadros de rigidez e limitação motora, sendo que, se não tratados, acarretam danos permanentes (COLOMBO & ZANUSSO, 2013). A artropatia hemofílica constitui a principal complicação crônica decorrente das hemartroses repetidas, que desencadeiam um processo de sinovite crônica. A inflamação persistente leva à degradação progressiva da cartilagem articular e à deformidade irreversível das articulações. Clinicamente, observam-se sinais como aumento do volume articular, calor local, rigidez, limitação da amplitude dos movimentos e dor, comprometendo especialmente as articulações de carga, como joelhos, tornozelos e cotovelos (KOVAC, 2025; LEUCI & DARGAUD, 2023).

Estudos apontam que entre 10% e 25% dos episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia grave ocorrem em massa muscular, sendo mais frequentes na tríade composta pelo músculo ilíaco, quadríceps e gastrocnêmio. Esses sangramentos intramusculares causam dor intensa localizada, edema e restrição funcional significativa. Quando acometem o músculo iliopsoas, podem simular abdome agudo, exigindo diagnóstico diferencial cuidadoso. Além disso, a formação de hematomas pode comprimir estruturas nervosas adjacentes, resultando em neuropatias periféricas com fraqueza do quadríceps, diminuição do reflexo patelar e perda sensorial na face anteromedial da coxa (KIM et al., 2020; SORENSEN et al., 2011).

A identificação precoce da hemofilia é possível já nos primeiros anos de vida, especialmente com o aumento da mobilidade e a maior exposição a traumas. Nessa fase, tornam-se evidentes sinais como equimoses recorrentes, sangramentos bucais, episódios hemorrágicos persistentes após quedas simples e hematomas difusos pelo corpo. Em casos mais graves, há ainda hemorragias espontâneas. No entanto, o diagnóstico definitivo requer confirmação laboratorial e análise genética para determinar a deficiência do fator VIII (ANDRADE et al., 2014). Em recém-nascidos, os primeiros sinais incluem céfalo-hematomas relacionados ao parto, sangramentos em locais de vacinação intramuscular e hemorragias pós-circuncisão, manifestações essas que indicam distúrbios da coagulação e exigem investigação imediata (MOOREHEAD et al., 2018).

Nas mulheres sintomáticas portadoras de hemofilia A, com níveis reduzidos do fator VIII, há manifestações ginecológicas que demandam atenção especializada e abordagem multidisciplinar. A menorragia (sangramento menstrual intenso e prolongado) é a queixa mais

prevalente, afetando entre 10% e 57% das portadoras. Outras manifestações incluem sangramentos ovulatórios, caracterizados por dor intensa na fase ovulatória. O risco de hemorragia pós-parto também é significativamente elevado: estudos observacionais demonstram que entre 19% e 48% das gestantes sintomáticas desenvolvem hemorragias mesmo com níveis aparentemente normais de FVIII, devido à queda abrupta desse fator após o parto (LIVANOU et al., 2023; JAMES, RAGNI & PICOZZI, 2006).

LOCAL DO SANGRAMENTO	FREQUENCIA APROXIMADA
HEMARTROSE (MAIS COMUM EM JOELHOS, COTOVELOS E TORNOZELOS; MENOS COMUM EM OMBROS, QUADRIS E PUNHOS)	70% A 80%
HEMATOMAS MUSCULARES	10% A 20%
OUTROS SANGRAMENTOS MAIORES	5% A 10%
SANGRAMENTOS INTRACRANIANOS	<5%

Quadro 4: Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia
Fonte: BRASIL, 2015

Ao contrário do que ocorre na hemofilia A hereditária, na qual os níveis plasmáticos de fator VIII estão diretamente relacionados à gravidade dos sintomas hemorrágicos, na hemofilia A adquirida essa correlação não é tão evidente. Nessa forma da doença, os níveis circulantes de FVIII não se configuram como um indicador confiável ou suficiente para predizer o risco de sangramentos, o que dificulta o monitoramento clínico baseado exclusivamente em parâmetros laboratoriais. As manifestações hemorrágicas mais comuns em pacientes com hemofilia A adquirida acometem predominantemente os tecidos cutâneos e mucosos. Entre os principais sinais clínicos, destacam-se as equimoses espontâneas, epistaxes recorrentes, menorragias intensas, hematúrias e sangramentos gastrointestinais. Diferentemente da forma hereditária, os sangramentos articulares (hemartroses) e os hematomas musculares profundos são menos frequentes, o que pode atrasar o diagnóstico, especialmente na ausência de histórico prévio de distúrbios hemorrágicos (VASQUEZ, 2010).

2.5. Tratamento da Hemofilia A

A abordagem terapêutica para hemofilia A consiste na reposição do fator VIII por meio de concentrados plasmáticos (produzidos a partir do plasma humano de doadores submetidos a um processo de inativação viral) ou recombinantes (envolvem a inserção do gene do fator VIII em células hospedeiras), aplicados de forma intravenosa, que pode ser feito previamente ou sob demanda (MELO et al., 2023).

Essa reposição pode ser realizada de forma episódica, quando há a necessidade de controlar hemorragias já instaladas, ou de maneira profilática, com o intuito de prevenir a ocorrência desses episódios hemorrágicos. A profilaxia, especialmente quando iniciada precocemente, demonstra grande eficácia na prevenção de complicações articulares, como a artropatia hemofílica, além de evitar deficiências físicas e incapacidades. Por esse motivo, esse tipo de abordagem terapêutica é considerado o padrão ouro no manejo clínico de crianças com hemofilia grave (FERREIRA et al., 2020).

O tratamento profilático precoce traz benefícios significativos e é o método ideal nos casos de hemofilia A grave, garantindo melhora na qualidade de vida dos indivíduos com hemofilia, resultando em redução do inchaço e da dor nas áreas afetadas, podendo ser realizado de forma domiciliar, a chamada profilaxia primária. Entretanto, apesar de comprovadamente benéfica e eficaz, este tipo de profilaxia pode levar ao risco de sepse, trombose e infecções (SCHRIJVERS et al., 2015; SRIVASTAVA et al., 2013; PEYVANDI; GARAGIOLA; YOUNG, 2016).

Um dos principais desafios da terapia de reposição com fator VIII é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos neutralizantes que comprometem a eficácia do tratamento. Pacientes que desenvolvem esses inibidores necessitam de terapias alternativas, como os agentes de bypass, que promovem a coagulação independentemente do fator VIII. Além disso, pode ser indicada a indução de tolerância imunológica (ITI), estratégia para dessensibilizar o sistema imune ao fator administrado (SRIVASTAVA et al., 2020).

Antigamente, acreditava-se que a hemofilia A era causada por deficiência nas plaquetas; portanto, o tratamento era realizado com sangue total ou plasma fresco, sendo, em parte, ineficaz devido às quantidades do fator VIII serem insuficientes para interromper quadros mais severos de hemorragias. Sendo assim, a expectativa de vida de pessoas portadoras da doença era baixa, em muitos casos causando óbito já na infância. Com o avanço da tecnologia, foi possível desenvolver recombinantes de forma industrial, visando maior eficácia (FRANCHINI; MANNUCCI, 2012).

Para pacientes hemofílicos com quadros hemorrágicos severos, a terapia recomendada deve ser o concentrado de fator VIII, administrado com frequência para amenizar sintomas dolorosos, possibilitando que o paciente tenha uma vida ativa e semelhante ao comum. Contudo, existe o risco (embora mínimo) de disseminação de agentes patogênicos através do uso dos produtos derivados do plasma, como os vírus da hepatite B e C e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), podendo provocar danos ao fígado e ao coração (COLOMBO & ZANUSSO, 2013).

Com os avanços biotecnológicos, novas alternativas de tratamento têm sido consideradas. Uma delas é o emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico que simula a função do fator VIII e pode ser administrado por via subcutânea com menor frequência. Ele tem se mostrado eficaz tanto em pacientes com inibidores quanto em pacientes sem inibidores, oferecendo mais comodidade e melhor controle hemorrágico (YOUNG et al., 2019).

Uma alternativa são os concentrados recombinantes de longa duração, que utilizam modificações químicas e engenharia genética para prolongar a meia-vida no plasma, reduzindo o número de injeções necessárias. Esses produtos permitem maior liberdade e conforto no tratamento profilático (PEYVANDI et al., 2016).

A expectativa é que futuramente haja um progresso significativo no tratamento da hemofilia, visto que a tecnologia genética garantiria resultados efetivos, diminuindo a frequência com que os portadores necessitam de reposição do fator VIII. A terapia gênica, ainda em fase experimental, visa inserir uma cópia funcional do gene do fator VIII nas células do fígado utilizando vetores virais (como os AAVs), possibilitando a produção autônoma e duradoura do fator (MA et al., 2022). Resultados preliminares são promissores, com níveis sustentados do fator VIII e redução significativa das hemorragias.

Atualmente, também se investe na individualização do tratamento, com o uso de dados farmacocinéticos específicos de cada paciente para ajustar doses e intervalos das infusões, maximizando a eficácia e minimizando o desperdício de fator. Além das terapias, destaca-se a importância de uma abordagem multidisciplinar, com envolvimento de hematologistas, fisioterapeutas, dentistas, psicólogos e assistentes sociais, especialmente nos Centros de Tratamento de Hemofilia (CTH). O cuidado integral, a reabilitação física e o apoio psicossocial são fundamentais para evitar complicações e garantir melhor qualidade de vida (FLORES et al., 2021).

No Brasil, todos os pacientes diagnosticados com coagulopatias hereditárias têm acesso ao tratamento pelo SUS, devendo estar vinculados a um CTH e cadastrados no sistema

nacional Hemovida WebCoagulopatias, uma plataforma desenvolvida pelo Ministério da Saúde para monitoramento desses pacientes em todo o território nacional, onde são armazenados dados como: quantidade e tipo de fator utilizado, data e motivo de cada infusão, consumo de medicamentos e data das consultas médicas. O Brasil conta também com o Programa de Dose Domiciliar, implementado em 1999 com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e garantir autonomia ao paciente portador de hemofilia. O programa proporciona aos pacientes o acesso aos concentrados de fator necessários para realizar o tratamento, permitindo que as infusões sejam feitas em domicílio pelo próprio paciente, garantindo maior conforto e eficácia no controle de eventuais hemorragias. Apesar da praticidade decorrente do tratamento domiciliar, é indispensável o acompanhamento periódico de profissionais da saúde para garantir que o tratamento seja feito corretamente e de forma segura (BRASIL, 2015).

2.6. Principais desafios enfrentados por portadores da Hemofilia A

Os indivíduos com hemofilia frequentemente enfrentam complicações decorrentes tanto das hemorragias características da doença quanto do uso de derivados de plasma utilizados no tratamento. Contudo, outras complicações impactam diretamente sua qualidade de vida; a mais grave e desafiadora é o desenvolvimento de inibidores, que tornam ineficaz a reposição dos fatores de coagulação. Além dos inibidores, os hemofílicos também estão sujeitos a infecções virais, associadas ao uso de derivados de plasma, e a complicações articulares que podem resultar em perda significativa de mobilidade (MELO et al., 2023).

Entre as décadas de 1980 e 1990, diversos portadores de hemofilia e outras coagulopatias hereditárias foram acometidos por infecções virais graves, como HIV e hepatites B e C, em decorrência do uso de hemoderivados que não passavam por processos adequados de inativação viral. Isso elevou significativamente a taxa de mortalidade desses pacientes. Com os avanços científicos e tecnológicos, os processos de purificação evoluíram, proporcionando maior segurança, embora se recomende acompanhamento periódico e avaliação constante do perfil sorológico dos pacientes (BRASIL, 2015).

Outro desafio no tratamento é a curta duração de ação dos fatores de coagulação no organismo. O fator VIII permanece ativo por cerca de 8 a 12 horas, enquanto o fator IX possui uma meia-vida um pouco maior, de aproximadamente 24 horas. Isso implica na necessidade de administrações frequentes para manter níveis adequados desses fatores no sangue. Além disso, o alto custo do tratamento, especialmente no caso dos fatores recombinantes, dificulta a adesão

plena, levando muitos pacientes a abandonarem ou realizarem o tratamento de maneira inadequada (ANDRADE et al., 2014).

Embora haja uma crescente adesão aos métodos de tratamento e prevenção das hemorragias, a baixa adesão ainda representa um desafio tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde pública. Diversos fatores influenciam esse cenário, sendo que a adesão à profilaxia está diretamente relacionada à qualidade de vida dos indivíduos com hemofilia (BEZERRA et al., 2022).

Em especial, muitos adolescentes resistem em seguir rigorosamente as recomendações clínicas, acreditando estar aderindo ao tratamento de forma satisfatória, mesmo ao negligenciar aspectos preventivos essenciais. Soma-se a isso uma descrença generalizada na eficácia do tratamento e insatisfação com os serviços de saúde disponíveis, fatores que prejudicam ainda mais a adesão terapêutica (VRABIC et al., 2011).

Atualmente, o desenvolvimento de aloanticorpos, os chamados inibidores, representa o maior desafio no tratamento da hemofilia A, especialmente nas formas graves da doença, com uma incidência de aproximadamente 30%. Esses inibidores surgem após a exposição ao fator VIII, neutralizando sua atividade e tornando ineficaz a reposição profilática. Esse fenômeno também pode estar associado a mutações genéticas específicas dos pacientes hemofílicos (MELO; SOUZA; SILVA, 2020).

Clinicamente, os inibidores manifestam-se por meio da falha no tratamento convencional, em que o paciente continua apresentando sangramentos mesmo após a administração do fator de coagulação. As hemorragias tornam-se mais frequentes e graves, reduzindo significativamente a eficácia do tratamento (BRASIL, 2015).

Apesar dos avanços na pesquisa, os fatores que contribuem para o desenvolvimento dos inibidores ainda não estão completamente esclarecidos, pois variam de paciente para paciente. Acredita-se que possam ser influenciados por elementos como etnia, alterações moleculares em citocinas, aspectos genéticos, histórico de vacinação e idade da primeira infusão profilática, entre outros (BOULASSEL et al., 2018). Estudos recentes buscam compreender melhor a relação entre o surgimento de inibidores e fatores como o método de produção dos concentrados de fatores, a idade de início do tratamento e o tipo de produto utilizado. No entanto, ainda não há evidências científicas conclusivas (MELO; SOUZA; SILVA, 2020).

O monitoramento regular dos níveis de fator VIII é crucial para ajustar o tratamento da hemofilia A e garantir a eficácia da profilaxia. Estudos indicam que a avaliação periódica

permite personalizar a terapia, adequando a dosagem do fator de coagulação às necessidades individuais dos pacientes. No entanto, a realização frequente de exames laboratoriais pode ser limitada pela infraestrutura disponível, especialmente em regiões com recursos escassos, comprometendo a continuidade e a precisão do monitoramento (JARDIM et al., 2023).

A variabilidade nos sintomas da hemofilia A, aliada à falta de exames laboratoriais acessíveis, dificulta a avaliação clínica precisa do estado do paciente. Em áreas com infraestrutura limitada, a escassez de profissionais capacitados e a ausência de equipamentos adequados para testes laboratoriais comprometem a capacidade de monitorar efetivamente a condição dos pacientes, resultando em diagnósticos tardios e tratamentos inadequados (SILVA et al., 2023).

Pacientes que desenvolvem inibidores contra o fator VIII enfrentam desafios adicionais no monitoramento de sua condição. A presença desses anticorpos neutraliza a eficácia do tratamento convencional, exigindo terapias alternativas mais intensivas e frequentes. A detecção de inibidores requer exames laboratoriais especializados, os quais podem não estar amplamente disponíveis, dificultando o acompanhamento adequado e a adaptação do tratamento às necessidades do paciente (SEGRE; MATA; MARTINS, 2022).

Além disso, o monitoramento psicológico e emocional dos pacientes com hemofilia A é fundamental para otimizar a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida. Estudos indicam que fatores como dor crônica, limitações físicas e estigmatização social podem levar a sentimentos de depressão, ansiedade e isolamento, especialmente entre crianças e adolescentes (SHIKASHO; BARROS; RIBEIRO, 2009). A presença desses sintomas psicológicos compromete a capacidade de autocuidado e a adesão ao regime terapêutico, resultando em piores desfechos clínicos. Portanto, a integração de suporte psicológico na equipe multiprofissional é essencial para oferecer um cuidado integral e eficaz aos pacientes com hemofilia A (CARVALHO et al., 2021).

2.7 Aspectos socioeconômicos e acesso ao tratamento

Nas últimas décadas, os avanços terapêuticos no tratamento da hemofilia têm sido notáveis, impulsionados por elevados investimentos em pesquisa, desenvolvimento e infraestrutura de saúde. No entanto, apesar dessas conquistas, a hemofilia ainda se configura como uma das doenças com maior complexidade e custo no que se refere ao tratamento contínuo e eficaz. O impacto financeiro associado à terapêutica impõe um ônus significativo não apenas ao indivíduo e à sua família, mas também ao sistema de saúde e à sociedade como

um todo. Em razão desses altos custos, a hemofilia frequentemente se torna alvo de estratégias institucionais voltadas à contenção de despesas no setor público de saúde (FERREIRA et al., 2020).

Essa terapêutica exige a atuação coordenada de equipes multiprofissionais, o envolvimento da família e da comunidade, além de estratégias educativas voltadas ao fortalecimento do autocuidado. Contudo, apesar da relevância desses elementos, os gastos com o tratamento da hemofilia ainda são majoritariamente concentrados na aquisição e administração do fator de coagulação, o qual representa mais de 90% dos custos totais da cadeia de cuidado (SAYAGO; LORENZO, 2020).

As condições socioeconômicas precárias não apenas elevam o risco de lesões, como também amplificam o impacto das incapacidades físicas, comprometendo a inclusão social e produtiva dessas pessoas. Tais condições favorecem o surgimento de complicações incapacitantes, com consequências como aumento da morbidade e, em casos mais graves, morte precoce. O nível de escolaridade também exerce papel relevante: quanto maior o grau de instrução, maior tende a ser a compreensão sobre a doença e a adesão ao tratamento. No entanto, fatores como estigmatização social, superproteção familiar, ausência de redes institucionais de apoio e barreiras no acesso a serviços especializados podem agravar o quadro clínico e comprometer o bem-estar dos pacientes (SAYAGO; LORENZO, 2020).

No contexto brasileiro, o fornecimento dos concentrados de fator é realizado de forma gratuita por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). O acompanhamento dos pacientes ocorre em centros especializados — os hemocentros — que integram a rede pública e estão distribuídos por diversas regiões do país. Esses centros oferecem cuidado multiprofissional, buscando garantir a integralidade e a qualidade da atenção à saúde dos indivíduos com hemofilia (FERREIRA et al., 2020).

Estudos apontam que as desigualdades socioeconômicas influenciam diretamente a disponibilidade de terapias adequadas, impactando a qualidade de vida e a morbimortalidade dos pacientes. Dados indicam que, entre 43% e 82,6% dos pacientes, estão em situação de desemprego, enfrentam dificuldades educacionais e sociais, e se deparam com barreiras como a distância dos centros de tratamento, a falta de coordenação entre serviços especializados e emergenciais, além da escassez de profissionais treinados, fatores que comprometem o acesso ao tratamento eficaz (SCHNEIDER et al., 2024).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão do processo de coagulação sanguínea e das particularidades fisiopatológicas da hemofilia A é essencial para garantir um manejo clínico eficaz e humanizado da doença. A hemofilia A, por se tratar de uma coagulopatia hereditária grave e de alta complexidade, exige não apenas tratamento médico contínuo, como também um acompanhamento multidisciplinar que abrange aspectos físicos, psicológicos, sociais e educacionais do paciente.

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos no diagnóstico e tratamento, como a introdução de terapias gênicas, concentrados recombinantes de longa duração e maior acesso ao diagnóstico genético, persistem desafios significativos. Entre os principais estão o desenvolvimento de inibidores do fator VIII, a adesão inadequada ao tratamento, as complicações articulares irreversíveis, as infecções associadas ao uso de hemoderivados e, especialmente, as desigualdades no acesso ao tratamento, que refletem diretamente as condições socioeconômicas dos indivíduos afetados.

No contexto brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS) desempenha papel fundamental ao garantir acesso gratuito ao tratamento por meio dos hemocentros e programas como a Dose Domiciliar. No entanto, questões estruturais, como a distribuição desigual de serviços, barreiras geográficas e escassez de profissionais especializados, ainda limitam a efetividade das políticas públicas de atenção à hemofilia.

Portanto, é imprescindível que o cuidado aos pacientes com hemofilia A seja ampliado para além da terapia medicamentosa, contemplando ações integradas de saúde pública que promovam a equidade no acesso, o fortalecimento do autocuidado, o suporte psicossocial e a inclusão social e educacional dos pacientes. Somente por meio de uma abordagem integral,

multidisciplinar e sensível às vulnerabilidades sociais será possível garantir uma melhor qualidade de vida e reduzir os impactos da hemofilia A na vida dos indivíduos e de suas famílias.

4. REFERÊNCIAS

ANDRADE, E. V. et al. Blood coagulation and haemophilia: Quality of life in patients hemophiliacs. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 7, n. 3, p. 39-45, 2014.

BEZERRA, J. R. P. et al. Relation between adhesion to treatment and life quality with hemophilia: integrative review of literature. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 11, p. e448111130318, 2022.

BOULASSEL, M. R. et al. Regulatory B cells are functionally impaired in patients having hemophilia A with inhibitors. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 24, n. 4, p. 618-624, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para o tratamento de coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

CARVALHO, A. S. et al. Psychosocial experience of the hemophilia: population characteristics that affect quality of life. *Revista Brasileira de Qualidade de Vida*, Ponta Grossa, v. 14, e14378, 2022.

CHEE, Y. L. Coagulation. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, v. 44, n. 1, p. 42-45, 2014.

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

CROTEAU, S. E. Evolving complexity in hemophilia management. *Pediatric Clinics of North America*, v. 65, n. 3, p. 407-425, 2018.

FERREIRA, A. A. et al. Hemofilia A no Brasil – epidemiologia e desenvolvimento de tratamento. *Journal of Blood Medicine*, 2014.

FERREIRA, A. A. et al. Profilaxia em hemofilia A: benefícios e desafios no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 42, n. 3, p. 202-209, 2020.

FERREIRA, C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 5, 2010.

FLORES, L. M. et al. Farmacocinética individualizada na profilaxia da hemofilia A. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, n. 4, p. 350-357, 2021.

FRANCHINI, M.; MANNUCCI, P. M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 7, n. 24, 2012.

GARCIA-CHAVEZ, J.; MAJLUF-CRUZ, A. Hemofilia adquirida. *Gaceta Médica de México*, v. 156, 2020.

HABART, D. Molecular pathogenesis of haemophilia A. *Casopis Lekaru Ceskych*, v. 144, n. 11, p. 727-732, 2005.

JAMES, A. H.; RAGNI, M. V.; PICOZZI, V. J. Bleeding Disorders in Premenopausal Women: (Another) Public Health Crisis for Hematology? *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, v. 2006, p. 474-485, 2006.

JARDIM, L. L. et al. Predição do desenvolvimento de inibidores em crianças com hemofilia A grave: Análise por inteligência artificial do estudo HEMFIL. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, Suppl. 4, 2023.

KEMPTON, C. L.; WHITE, G. C. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*, v. 113, n. 1, p. 11-17, 2009.

KIM, J. H. et al. Iliopsoas hematoma presenting with sudden knee extensor weakness. *Medicine*, v. 99, n. 50, e23497, 2020.

KOVAC, K. et al. Hemophilic Arthropathy — Pathophysiology and Advances in Treatment. *Reumato*, v. 5, n. 5, 2025.

KUMAR, S. et al. Platelet-targeted gene therapy induces immune tolerance in hemophilia and beyond. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 22, n. 1, p. 23–34, jan. 2023

LEUCI, A.; DARGAUD, Y. Blood-Induced Arthropathy: A Major Disabling Complication of Haemophilia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 1, p. 225, 2024.

LIBERATO, S. M. D. et al. Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida: revisão integrativa da literatura. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 16, n. 1, p. 191-198, 2014.

LIVANOU, M. E. et al. Clotting Factor Deficiencies as an Underlying Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Women of Reproductive Age: A Literature Review. *Life*, v. 13, p. 1321, 2023.

MA, A. C. et al. Gene therapy for hemophilia A: early outcomes and perspectives. *The New England Journal of Medicine*, v. 386, p. 105-115, 2022.

MELO, R. T. et al. Terapias inovadoras na hemofilia A: revisão atualizada. *Revista de Ciências da Saúde*, v. 15, n. 2, p. 66-75, 2023.

MELO, T. B. dos S.; SOUZA, P. G. V. D. de; SILVA, N. M. da. Factors associated with the development of inhibitor-like antibodies in patients with hemophilia. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 11, 2020.

MINGOT-CASTELLANO, M. E.; NÚÑEZ, R.; RODRÍGUEZ-MARTORELL, F. J. Acquired haemophilia: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Medicina Clínica*, v. 148, n. 7, p. 314-322, 2017.

MOOREHEAD, P. C. et al. A Practical Guide to the Management of the Fetus and Newborn With Hemophilia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 24, n. 9, Suppl., p. 29S-41S, 2018.

OLIVEIRA, A. B. T. de et al. Hemophilia: Pathophysiology and Diagnosis. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 12, p. e564111234935, 2022.

PEYVANDI, F.; GARAGIOLA, I.; YOUNG, G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*, v. 388, n. 10040, p. 187-197, 2016.

PEYVANDI, F. et al. Extended half-life recombinant products for haemophilia treatment. *Haemophilia*, v. 22, p. 22-26, 2016.

PEYVANDI, F. et al. Burden of mild haemophilia A: systematic literature review. *Haemophilia*, v. 25, n. 5, p. 755–763, set. 2019.

PINHEIRO, Y. T. et al. Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. *Archives of Health Investigation*, v. 6, n. 5, 2017.

OLDENBURG, J. et al. Mutation profiling in haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 85, n. 4, p. 577–579, abr. 2001.

RIBEIRO, J. P. Q. da S. et al. Genetic aspects of hemophilia A: Literature review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 48349-48362, 2021.

RNI: entenda a razão normalizada internacional. Portal WeMeds, ano 2023. Disponível em: <https://portal.wemeds.com.br/rni-entenda-a-razao-normalizada-internacional/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

RODRIGUES, E. S. et al. New concepts on the physiology of hemostasis. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

RODRIGUES, L. M. L. et al. Comparative evaluation between the new methods and the current methods of laboratory diagnosis for hemophilia: integrative literature review. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*, 2018.

SAYAGO, M.; LORENZO, C. El acceso global y nacional al tratamiento de la hemofilia: reflexiones de la bioética crítica sobre exclusión en salud. *Interface*, 2020.

SCHNEIDER, N. B. et al. Epidemiology, patient journey and unmet needs related to hemophilia in Brazil: a scoping review with evidence map. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 46, n. 4, p. 533-541, 2024.

SCHRIJVERS, L. H. et al. Medical and psychosocial burdens of bleeding disorders in patients with hemophilia. *Haemophilia*, v. 21, n. 2, p. 211-220, 2015.

SEGRE, N.; MATA, V. D.; MARTINS, T. C. Hemofilia A e inibidores do fator VIII: Custos do tratamento medicamento do sangramento por paciente. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*, v. 1, s. 1, 2023.

SHIKASSHO, L.; BARROS, N. D. V. M.; RIBEIRO, V. C. P. Hemofilia: o difícil processo de aceitação e auto-cuidado na adolescência. p. 187-193, 2009.

SILVA, C. B. P. G. et al. Perfil de sangramento em crianças com hemofilia A em profilaxia primária: Resultados do estudo HEMFIL. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 45, Suppl. 4, 2023.

SORENSEN, B. et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia*, v. 18, n. 4, p. 598-606, 2012.

SRIVASTAVA, A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, v. 19, n. 1, p. e1-e47, 2013.

SRIVASTAVA, A. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, v. 26, n. S6, p. 1-158, 2020.

STONEBREAKER, J. S. et al. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia*, v. 16, p. 33-46, 2010.

SWYSTUN, L. L.; JAMES, P. D. Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Reviews*, v. 31, n. 1, p. 47-56, 2017.

VAZQUEZ, D. A. Acquired hemophilia A. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, v. 26, n. 1, p. 174-185, 2010.

VRABIC, A. C. A. et al. Difficulties in facing alone the demands of treatment: experiences of the adolescent hemophiliac. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, p. 204-210, 2011.

YOUNG, G. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A: a new era. *Blood*, v. 134, n. 21, p. 1782-1786, 2019.