

PERFIL GENÉTICO DOS PORTADORES DE HEMOFILIA A *GENETIC PROFILE OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A*

MONTEIRO, Lauanda Oliveira da Silva¹; SANTANA, Livia Benjamin¹; KOHN, Luciana Konecny²;

¹Graduando do Curso de BIOMEDICINA – Universidade São Francisco;

²Luciana Konecny Kohn Professor do Curso TCC – Universidade São Francisco;

lauandaoliveira.silva@gmail.com

livia.benjamin@mail.usf.edu.br

RESUMO. A Hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, é uma doença hereditária herdada geneticamente ou de forma adquirida, através de alterações que acometem o cromossomo X. Este distúrbio é caracterizado por mutações genéticas que alteram a estrutura da proteína e diminui sua eficiência ou até mesmo inativa sua ação. Sua manifestação é caracterizada como uma doença hemorrágica com variados níveis de gravidade, sendo leve, moderado ou grave, podendo ser manifestada de forma voluntária ou involuntária após algum trauma e ocorre em diferentes regiões do corpo do portador. O diagnóstico da hemofilia A, é dado ao nascimento quando apresentado em nível grave, ou ocasionalmente no decorrer da vida do indivíduo, podendo ser de forma leve ou moderada através de testes laboratoriais que identificam os níveis de atividade de FVIII circulante no plasma. Estas mutações afetam a cascata de coagulação sanguínea, sendo prejudicial à homeostase do organismo humano, pois ocorre deficiência ou ausência de proteínas da coagulação sanguínea, especificamente o fator de coagulação VIII se tratando da hemofilia A. O diagnóstico é muito importante e é estipulado para pacientes com nível baixo na atividade do fator VIII de coagulação, com a ressalva de que se diagnosticado durante a gestação, pode promover a prevenção e tratamento precoce, para não haver quadro de sangramento durante o parto. Os indivíduos acometidos por esta alteração estão mais suscetíveis a um quadro clínico de sangramentos espontâneos em diferentes partes do corpo, assim tendo sua qualidade de vida comprometida. O tratamento para hemofilia A é realizado através de concentrados de fator VIII puro ou de fator VIII recombinante por administração intravenosa ou infusão de concentrados conforme a prescrição médica, variando por episódio ou gravidade de sangramento, outra opção é o crioprecipitado (crio) que é derivado de uma parte do plasma fresco congelado contendo altos níveis de fibrinogênio eficientes para conter sangramentos. O tratamento da hemofilia é complexo e específico para cada paciente, mas também é muito eficaz, além da profilaxia em crianças, cujo objetivo é prevenir sangramentos articulares e evitar maiores complicações a longo prazo. Uma nova terapia gênica denominada de *valoctocogene roxaparvove* está sendo testada e o método consiste na introdução de um gene normal do fator VIII em uma célula alvo dos pacientes, reduzindo os gastos e a quantidade de tratamento convencional. Este trabalho realizou uma revisão bibliográfica que estudou e compreendeu o perfil genético de portadores da hemofilia A e suas manifestações clínicas encontradas atualmente na literatura.

Palavras-chave: Hemofilia A., Cascata de coagulação, Fator VIII.

ABSTRACT. Hemophilia A, also known as classical hemophilia, is a hereditary disease that is genetically inherited or acquired through changes that affect the X chromosome. This disorder is characterized by genetic mutations that alter the structure of the protein and decrease

its efficiency or even inactivates its action. Its manifestation is characterized as a hemorrhagic disease with varying levels of severity, being mild, moderate or severe, and may be manifested voluntarily or involuntarily after some trauma and occurs in different regions of the patient's body. The diagnosis of hemophilia A is given at birth when presented at a severe level, or occasionally throughout the individual's life, and may be mild or moderate through a laboratory test that identifies the functional level of FVIII activity circulating in the plasma. These mutations affect the blood clotting cascade, being harmful to the homeostasis of the human organism, as there is a deficiency or absence of blood clotting proteins, specifically clotting factor VIII. In the case of hemophilia A, the diagnosis is very important and is stipulated for patients with a low level of clotting factor VIII activity, with the exception that if diagnosed during pregnancy in patients diagnosed with the disease, it can lead to early prevention and treatment. to avoid bleeding during childbirth. Individuals affected by this alteration are more susceptible to a clinical picture of spontaneous bleeding in different parts of the body, thus having their quality of life compromised. The treatment for hemophilia A is carried out through concentrates of pure factor VIII or recombinant factor VIII by intravenous administration or infusion of concentrates according to medical prescription, varying by episode or severity of bleeding, another option is also cryoprecipitate (cryo) that is derived from a portion of fresh frozen plasma containing high levels of fibrinogen effective in stopping bleeding. The treatment of hemophilia is complex and specific for each patient through therapies and medications that are very effective, in addition to prophylaxis in children, whose objective is to prevent joint bleeding and avoid further complications for patients. A new gene therapy called valoctocogene roxaparvove is being tested and the method consists of introducing a normal factor VIII gene into a target cell of patients, reducing costs and the amount of treatment. This work carried out a literature review that studied and understood the genetic profile of hemophilia A carriers and their clinical manifestations currently found in the literature.

Keywords: Hemophilia A, Coagulation cascade, Factor VIII.

INTRODUÇÃO

A hemofilia A (HA) é uma doença de origem genética em que a hemorragia é a principal manifestação clínica, quando manifestada em níveis graves, causando disfunção na coagulação sanguínea, não sendo capaz de parar o sangramento de forma eficaz (FRANCHINI *et al.*, 2013). É uma enfermidade de origem hereditária ou adquirida, com deficiência no fator VIII de coagulação, as mutações encontradas no gene podem causar falha de produção, mau funcionamento ou a ausência da proteína responsável pela via intrínseca de coagulação (FRANCHINI *et al.*, 2013). Esse gene se localiza no cromossomo X e a doença geralmente se manifesta em indivíduos do sexo masculino, apesar de mulheres portadoras poderem também apresentar sintomas (FRANCHINI *et al.*, 2013).

Os portadores de HA sofrem de diversos sintomas, normalmente são eventos hemorrágicos espontâneos ou pós-traumáticos (SAMUELSON BANNOW *et al.*, 2019). O indivíduo portador é diagnosticado por acaso, ou em casos mais graves o diagnóstico acontece após ao nascimento, pois pode ser observado em quadros clínicos até o segundo ano de vida (SAMUELSON BANNOCK *et al.*, 2019). O sangramento acomete em sua maioria as articulações causando artropatia, podendo também sofrer sangramentos pela boca ou nariz, as hemorragias podem levar a óbito quando acontecem no Sistema nervoso central ou sistema

gastrointestinal, ou quando também ocorrem traumas de nível grave (SAMUELSON BANNOW *et al.*, 2019).

A hemofilia A é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, afetando 1 em cada 10.000 pessoas do sexo masculino. Homens podem herdar o gene mutado de sua mãe portadora ou podem ocorrer mutações espontâneas. Análises e estudos realizados por Rosendaal *et al* (1990), estimaram que as mutações acontecem com maior frequência em homens, pois apresentam apenas um alelo para fator VIII (XY), em contrapartida das mulheres que apresentam dois alelos (XX) (OMIM, 2021). Essa disfunção resulta em variados níveis de gravidade, dependentes dos níveis de FVIII da coagulação encontrados no plasma, sendo eles: leve (6 a 30%), moderado (2 a 5%) e grave (inferior a 1%) (OMIM, 2021). A sua gravidade da hemofilia não pode mudar com o tempo porque o nível de fator é determinado pelo tipo de alteração genética que causa a coagulopatia em cada pessoa e seja ela qual for se mantém ao longo de toda a vida (PAULA, 2017). Há também a possibilidade de mulheres manifestarem a doença se possuírem os dois alelos mutados (figura 1).

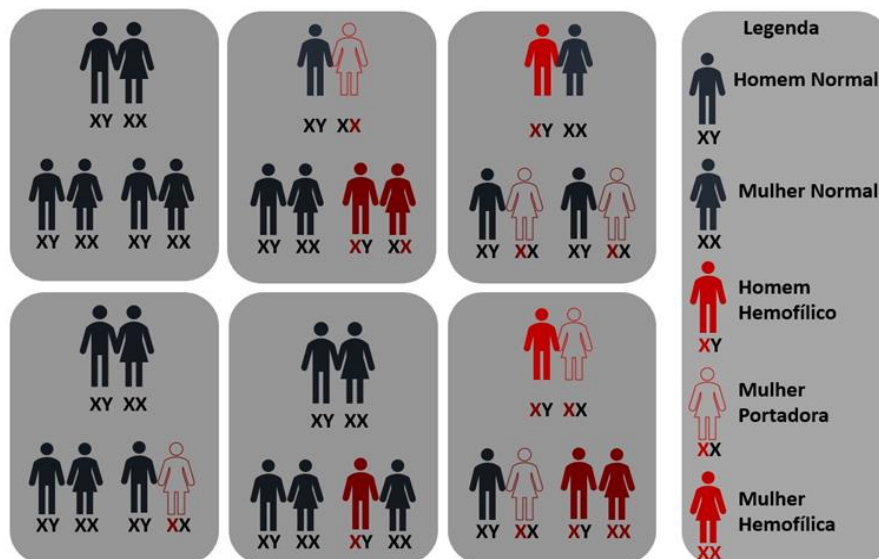


Figura 1 – Imagem Hereditariedade Hemofilia A. (Fonte: próprio autor, 2022).

O fator de coagulação VIII é uma glicoproteína plasmática localizada na cascata de coagulação sanguínea (figura 2). O gene FVIII tem por sua função codificar fator VIII, e realizar ativação por meio proteolítico, juntamente com trombina e enzimas de coagulação (RIITTA, 2019). A ativação do fator VIII é dependente de FIXa e FX, no sangue o fator de von Willebrand (FvW) é o localizador da hemostasia, no decorrer da lesão no vaso, FvW auxilia fator VIII como uma proteína transportadora e de proteção, para que o mesmo não sofra degradação (RIITTA, 2019). As concentrações de FVIII no plasma sanguíneo é o menor em comparação a outros fatores de coagulação, ou seja, níveis menores que 30 IU / dL de fator VIII resultaram em comprometimento em toda a hemostasia (RIITTA, 2019).

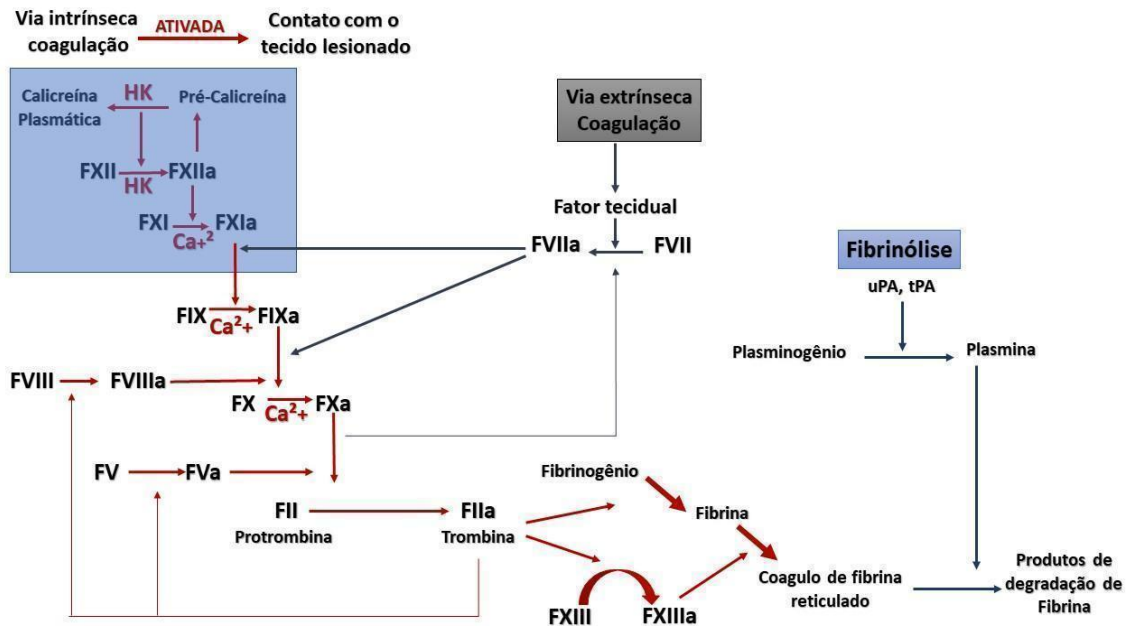


Figura 2 – Cascata de coagulação sanguínea. (Fonte: próprio autor, 2022).

Na hemostasia primária, a ativação de substâncias vasoconstritoras na lesão vascular, interrompe ou reduz o fluxo sanguíneo local e induz o processo de adesão de plaquetas e receptores (ALC NTARA,2019). Esses receptores se ligam ao FvW (fator de Von Willebrand) e ao colágeno subendotelial para liberar prostaciclina formando o tampão plaquetário (ALC NTARA,2019). Na fase de hemostasia secundária, o fibrinogênio, fibrina e fatores de coagulação são ativados, e o processo é iniciado por trombina e proteínas pró-coagulantes, que formam o coágulo, junto com o FvW produzido pelas células subendoteliais vasculares, estimula o reparo dos vasos sanguíneos, e produção de plaquetas (ALC NTARA, 2019). As quantidades de trombina irão aderir à área danificada e transformar o fibrinogênio em um coágulo de fibrina (figura 3) que estimula o reparo na lesão do vaso (ALC NTARA, 2019).

Formação do tampão plaquetário

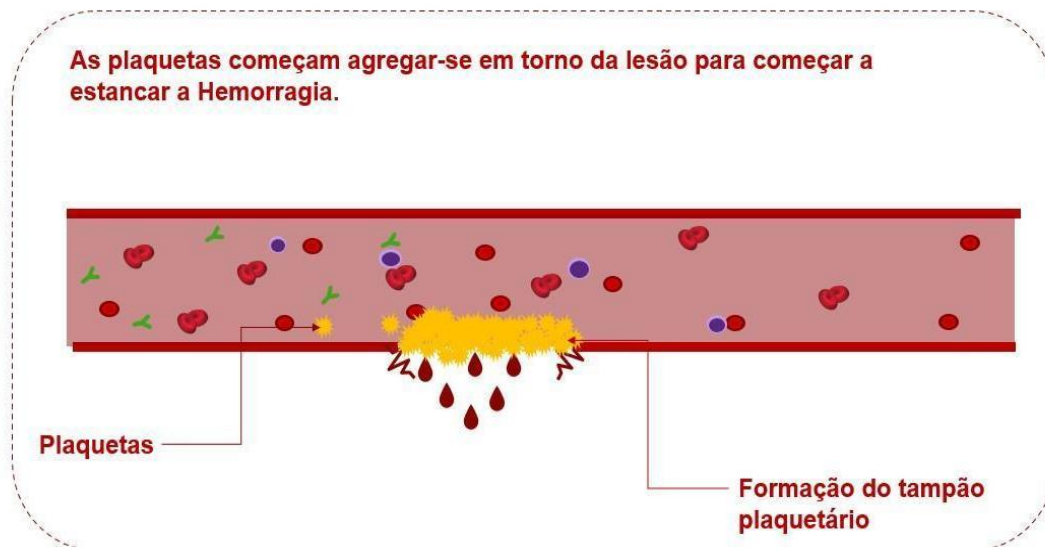


Figura 3 – Formação do tampão plaquetário. (Fonte: próprio autor, 2022).

O diagnóstico para hemofilia A, é estipulado para pacientes com nível baixo na atividade do fator VIII de coagulação, o teste identifica o nível funcional de atividade de FVIII circulante no plasma (KONKEL *et al.*, 2017). Quando o paciente apresenta manifestações e características clínicas como sangramentos prolongados, hemorragias inexplicáveis, hematomas musculares profundos, cefalohematoma neonatal, hemorragia nasal prolongada, principalmente em pacientes do sexo masculino, com diagnóstico familiar positivo para hemofilia, deve-se haver uma suspeita clínica e solicitação de testes laboratoriais como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado (TTPa) e contagem de plaquetas, esses exames irão especificar a porcentagem de contagem de plaquetas e ensaios específicos de FVIII (KUNKLE *et al.*, 2017).

A importância do diagnóstico genético no pré-natal durante a gestação com histórico familiar positivo para hemofilia A é o tratamento precoce através da análise por PCR (reação em cadeia da polimerase), pois a hemofilia A grave pode ser diagnosticada durante esse período, a prevenção e tratamento precoce se caracteriza pela pré-implantação (PGD) e amostragem de vilosidades coriônicas (CVS), por meio de uma unidade obstétrica e profissionais capacitados para a terapia de reposição de FVIII, para que não ocorra a chance de acontecer um quadro de sangramento durante o parto, tanto na mãe como no bebê, e se houver uma pequena porcentagem, é preferível que seja de menor risco possível e tal procedimento tem risco de aborto de 0,5 a 1% (CHALMERS *et al.*, 2011).

O tratamento para hemofilia A é realizado através de concentrados de fator VIII puro ou de fator VIII recombinante (LENTING, 2020). A terapia realizada para a reposição de FVIII é através de ensaios específicos de FVIII, a partir do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT), onde é realizado a análise da cascata de coagulação do sangue e seu estágio, ou a análise da atividade cromogênica, onde é utilizado proteínas purificadas (LENTING, 2020). A

Organização Mundial da Saúde (OMS), aprovou a disponibilização de dois padrões distintos: padrão de plasma, para designar os valores de atividade do FVIII no plasma, e padrão separado, que confere os níveis de FVIII em concentrados (LENTING, 2020). O tratamento da hemofilia A, é complexo e específico para cada paciente, sendo que os ensaios de atividade dos fatores, devem agir corretamente, tanto para monitorar os níveis de FVIII em cada paciente com o uso terapêutico, quanto para a investigação de reação ao tratamento para que aconteça de forma eficaz (LENTING, 2020).

Os concentrados de FVIII podem ser administrados episodicamente, se ocorrer sangramentos ou regularmente com duas ou mais infusões de concentrados de fator VIII, prevenindo sangramentos de forma mais eficaz (GRINGERI *et al.*, 2011). Essas administrações são realizadas por meio de injetáveis via intravenosa, onde a infusão de concentrados de fator VIII é um meio de tratamento rápido, pois pode trazer uma melhor qualidade de vida aos pacientes e diminuir dores e complicações na saúde (GRINGERI *et al.*, 2011).

São desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. São desenvolvidos como fatores mais elaborados para longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos (LORENZATO *et al.*, 2015). São classificados como 1ª, 2ª e 3ª geração, o de 1ª tem pureza intermediária e contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína onde o método de fracionamento é o de precipitação proteica em série, o de 2ª tem alta pureza e contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína e seu fracionamento é o de precipitação protéica associada à separação por cromatografia e por fim o de 3ª tem alta pureza e produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes com atividade de 3.000 UI/mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes) e seu método de fracionamento é o de precipitação protéica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais (LORENZATO *et al.*, 2015).

O crioprecipitado (crio) é também utilizado como uma forma terapêutica no tratamento de hemofilia A, esse produto é derivado do plasma sanguíneo, onde contém altos níveis de fibrinogênio, fator de Von Willebrand, fator VIII, fator IX e fibronectina. O crio é derivado de uma parte do plasma fresco congelado, e quando produzido e armazenado em temperatura a – 30 °C tem sua durabilidade de 24 meses após a doação. A cada uma bolsa de crio produzida, seu padrão de qualidade exigida pelo banco de sangue, deve manter 70 UI de FVIII e 140 mg de fibrinogênio. Esse concentrado é eficiente para conter sangramentos em articulações e músculos (BLASI, *et al.*, 2015). Contudo, a lei RDC N° 23 de 24 de janeiro de 2002, veda o uso do crioprecipitado para tratamentos de reposição de FVIII para pacientes portadores de hemofilia A, caso haja os concentrados do fator.

Os derivados do plasma humano (hemoderivados), embora sejam produzidos a partir de plasma coletado de doadores de sangue, são hoje considerados produtos bastante seguros, devido às novas técnicas de diagnóstico, inativação viral e purificação (LORENZATO *et al.*, 2015). São classificados como produtos de 1ª, 2ª e 3ª geração onde a 1ª adição de albumina humana para estabilização do produto, o de 2ª não contém albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glucose e não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos animal ou humano e por fim o de 3ª são produto é isento de proteínas de origem humana ou de outros animais em sua composição, na sua síntese e produção (LORENZATO *et al.*, 2015).

A imunotolerância consiste na infusão de fator VIII, diversas vezes por semana, por um tempo prolongado, com a finalidade de erradicar o inibidor nas pessoas com hemofilia A cura podendo ocorrer a cura em até 80% dos pacientes tratados. O tratamento pode durar de poucas semanas até vários meses, dependendo de cada caso (PAULA, 2017). A partir da erradicação

do inibidor, a pessoa com hemofilia pode voltar a utilizar o fator VIII de forma profilática (PAULA, 2017).

Em alguns casos, o sistema imunológico do paciente identifica o fator reposto como um elemento estranho, levando ao desenvolvimento de anticorpos inibidores, que agem contra o fator de coagulação (PAULA, 2017). Os inibidores dificultam a atuação dos fatores repostos antes que tenham a chance de funcionar, reduzindo ou anulando seus efeitos. Cerca de 30% das pessoas com hemofilia A grave podem desenvolver inibidores em algum momento da vida (PAULA, 2017). Os inibidores podem ser classificados de duas formas sendo ela de alta resposta onde contém forte intensidade e seus níveis aumentam consideravelmente após o uso repetido dos fatores VIII, ou de baixa resposta que é considerado pouco “agressivo” e pode ser tratado, na maioria das vezes, com um concentrado do fator em doses maiores (PAULA, 2017).

METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão de literatura sobre o Perfil Genético dos Portadores de Hemofilia, no qual serão utilizados os seguintes descritores: hemofilia A, deficiência de FVIII, mutações no gene de fator VIII, inibidores, hemostasia, cascata de coagulação. A pesquisa e estudos de artigos científicos serão selecionados nas bases (PubMed, SciELO, Periódicos CAPES e LILACS), além de fontes secundárias especializadas no assunto para encontrar artigos entre os anos de 2011 a 2021, priorizando as publicações mais recentes com a finalidade de desenvolver uma revisão de dados mais atualizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características do gene que codifica o fator VIII estão localizadas na porção Xq28, margens do braço longo do cromossomo X, contendo 186 kb, e 26 éxons e 25 íntrons (FERREIRA. *et al.*, 2009). O Fator VIII possui ação de três domínios fundamentais: A (A1, A2, A3), B, e C (C1 E C2). Dentro do retículo endoplasmático, o fator VIII passa por um processo de glicosilação, para ser direcionado ao complexo de Golgi (FERREIRA. *et al.*, 2009). Em seguida, a molécula passará por um processo específico de sulfatação, glicosilação e clivagem proteolítica na ligação de domínios, o processo de clivagem divide a molécula do fator VIII em cadeia pesada e cadeia leve (FERREIRA. *et al.*, 2009). O fator VIII tem o fígado como órgão principal de produção e expressão (ARRUDA, 2015). Porém pode ser também expressado no baço e nódulos linfáticos, segundo os estudos realizados, foi identificado que os monócitos e macrófagos também expressam em pequenos níveis, proteína do fator VIII através do sistema hematopoiético (ARRUDA, 2015).

Na hemofilia A grave foi detectado uma porcentagem significativa na inversão no gene do fator VIII, porém as mutações no FVIII podem acontecer devido a uma mutação pontual ou pequenas deleções e inserções (OMIM, 2021). Observando que cada tipo de mutação se localiza em uma proporção específica em células germinativas masculinas, e as mutações por deleções tendem a ter uma proporção maior em células germinativas femininas (OMIM, 2021). As mutações pontuais da hemofilia A são causadas por uma inversão cromossômica entre a região homóloga no íntron 22 e uma cópia extragênica do gene FVIII (OMIM, 2021). Essas mutações podem produzir diferenciações de códon sem sentido na fita de DNA de Citosina para Timina e Guanina para Adenina nas regiões codificantes (POGGI. *et al.*, 2011). Possui duas cópias intragênicas em FVIIIa e FVIIIb e duas cópias extragênicas do gene FVIII na parte telomérica

homóloga, a recombinação homóloga transporta os exons 1 e 22 próximos aos telômeros de maneiras opostas, causando uma falta geral de expressão de fator VIII (POGGI. *et al.*, 2011).

As inversões no íntron 22 que afeta o gene do fator VIII causando mutações é hipometilado no cromossomo X ativo, e metilado no cromossomo X inativo, essas inversões podem ser decorrentes de defeito no mRNA, e ocorrem em 42% em portadores de hemofilia A (POGGI. *et al.*, 2011). Essas mutações acontecem em células germinativas, no período da divisão celular meiótica, se essa inversão for nas células germinativas masculina, não acontece formação bivalente e promoverá a inversão dos telômeros do cromossomo X (POGGI. *et al.*, 2011).

No processo da gametogênese, pode acontecer também mutações espontâneas ligadas ao cromossomo X, especificamente em células de linhagem germinativa, assim mantendo como um padrão genético as alterações em todos os descendentes clonais e em uma parte dos gametas, ou pode acontecer as mutações no decorrer do primeiro estágio de embriogênese (FERREIRA *et al.*, 2009). Essa disfunção pode afetar uma das células, no decorrer do estágio inicial de formação de um embrião, repassando para as outras células através da mitose sucessiva (FERREIRA *et al.*, 2009).

O estudo de uma nova terapia gênica desenvolvido pela Dr. Courtney Thornburg através da tecnologia AAV5-hFVIII-SQ (valoctocogene roxaparvovec) está sendo testada para o tratamento de Hemofilia A, o qual está sendo conduzido no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas, (OZELO, 2022). O tratamento da hemofilia grave é feito com a administração de medicamentos visando aumentar os níveis de fator VIII e assim prevenir ou controlar os sangramentos e tal é aplicado por via intravenosa administrando o fator de coagulação, ou subcutânea, aplicando anticorpo emicizumabe. Oferecerem melhor qualidade de vida aos pacientes, pois causa a diminuição do sangramento e ambos os medicamentos têm um alto custo e não impede totalmente novos sangramentos e artropatia crônica associada à dor que com consequente redução de mobilidade do paciente (OZELO, 2022). O novo tratamento consiste na utilização da introdução de um gene normal do fator VIII em células do fígado, através de um vetor viral modificado (vírus adeno-associado). Foram 134 pacientes com hemofilia A grave foram submetidos a uma única dose de valoctocogene roxaparvovec (6×10^{13} genomas vetoriais por quilo de peso) e após o tratamento os pacientes apresentaram níveis de fator VIII na faixa da hemofilia leve (5 a < 40 %) ou na faixa de não hemofilia ($\geq 40\%$), com melhora do fenótipo de sangramento (OZELO, 2022). No momento houve 34 pacientes que receberam este tratamento no Hemocentro da Unicamp (OZELO, 2022). É preciso continuar os estudos para determinar qual a durabilidade da resposta à terapia para prever a resposta e considerações importantes para os pacientes na hora de optarem pela terapia gênica (OZELO, 2022).

CONCLUSÃO

Através da revisão de literatura, podemos confirmar que a Hemofilia A, é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X herdado. Seguida de um quadro clínico de sangramentos internos ou externos em variadas regiões anatômicas, onde há mal funcionamento ou ausência de fatores de coagulação. Pode ser manifestado em graus leves, moderados e em casos graves pode acontecer hemorragias nas articulações e músculos. Esta doença trata-se de uma patologia que não há cura, porém a tratamentos eficazes, assim oferecendo uma qualidade de vida normal aos portadores.

REFERÊNCIAS

ALC NTARA, Ana Luiza Mendes. Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2019.

Blasi A, Beltran J, Pereira A, Puig L. The cryoprecipitate: that old unknown. Rev. Esp Anesthesiol Reanim. 2015 Apr;62(4):204-12. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.redar.2014.11.004. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25561426.

FERREIRA PIO, Simone; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa de; REZENDE, Suely Meireles. As bases moleculares da Hemofilia A. 2009. Rev. Assoc Med Bras; 55 (2): 213 – 9 p.

GRINGERI et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). 2011. J Thromb Haemost. Apr;9(4):700-10 p. PMID: 21255253.

KONKLE, Barbara; HUSTON, Haley; FLETCHER, Shelley Nakaya. Hemophilia A. 2017. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301578.

LENTING, Peter J. Laboratory monitoring of haemophilia A treatment: new challeng. 2020. Blood advance. Vol. 4,9 (2020): 2111-2118 p.

LORENZATO, Cláudia Santos; OZELO, Margareth Castro; VILLAÇA, Paula Ribeiro. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf, 2015.

MASSIMO FRANCHINI; PIER MANNUCIO MANNUCCI. Hemofilia A no terceiro milênio. 2013. Ver. Avaliações de Sangue, julho 2013; v. 27, ed 4, 179 – 184 p.

MENDES ALC NTARA, A. L. Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos. 2019. 23 p. (graduação em Biomedicina) – Faculdade de ciências e educação em saúde. Brasília. 2019.

OMIM. Human Genetics Knowledge for the world. HEMOPHILIA A; HEMA. #306700. Updated November 5, 2021. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/306700?search=306700&highlight=306700>. Acesso em: 25 de setembro de 2021.

OZELO, Margareth Castro; THORNBURG, Courtney D. 2022. <https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2022/04/04/terapia-genica-pode-transformar-vida-de-pacientes-com-hemofilia>.

PAULA, Dr. Erich de. 2017. https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/0d5e0-cartilha_pacientes_volumes_1-6_2017.pdf



POGGI, et al., Análisis de las inversiones del intrón 1 y 22 y secuenciación del gen F8 para el diagnóstico genético-molecular de hemofilia A em Chile. 2011. Ver. Med Chile 2011; v.139: 189 – 196 p.

RASMUSSEN, Laura; PHILIPS, Malou, TRIPODI, Armando; PETER GOETZ, Jens. Unexpected, isolated activated partial thromboplastin time prolongation: A practical mini-review. 2019. Ver. European Journal of haematology, V. 104, ed. 6: 519-525 p.

RIITTA LASSILAA. Management of coagulation factor VIII (FVIII) inhibitors. 2019. Thrombosis Research 181S1 (2019) S60 – S61.

SAMUELSON BANNOW, Bethany et al. Factor VIII: Long- established role in haemostasis. 2019. Ver Blood Reviews. Vol 35: 43–50 p.

VALDER R, ARRUDA. The search for the origin of factor VIII synthesis and its impact on therapeutic strategies for hemophilia A. 2015. Ver. Hematologica; Vol. 100 No. 7