HEMOFILIA E GENÉTICA DA HEREDIATRIEDADE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O DISTÚRBIO DE COAGULAÇÃO

HEMOPHILIA AND THE GENETICS OF HEREDITARY: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW ON COAGULATION DISORDER

Artigo de Revisão

Márcia Luciana dos Santos Potiguar [1]

https://orcid.org/0000-0000-0000-0000

RESUMO

A dificuldade de coagulação do sangue ocorre devido à inibição dos fatores de coagulação. Os fatores que sofrem com essa inibição são os fatores VIII e IX, responsáveis por dois tipos de hemofilia, sendo a hemofilia A e a hemofilia B. Para determinar qual a gravidade da doença nos pacientes, se deve levar em consideração os níveis destes fatores encontrados no sangue de cada paciente. Por isso, a presente investigação objetiva destacar diferentes estudos voltados para a caracterização de distúrbios hematológicos, mais especificamente da hemofilia, tanto A, quanto B, e das alterações genéticas advindas de cromossomos mutados, que tendem a gerar padrões de herança. Por meio das buscas realizadas no PubMed e no Scielo, utilizando os descritores adequados e inserindo os critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 12 artigos. Por fim, os trabalhos realizados dentro da área de genética médica, especialmente o desenvolvimento de terapias gênicas estão cada vez mais avançadas e atualizadas, trazendo esperança para aqueles que são acometidos com alguns tipos de doenças genéticas como a hemofilia.

Palavras-chave: Hemofilia. Genética. Herediariedade

Essentia
Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia
www.uvanet.br/essentia

Abstract

Difficulty in blood clotting occurs due to inhibition of clotting factors. The factors that suffer from this inhibition are factors VIII and IX, responsible for two types of hemophilia, hemophilia A and hemophilia B. To determine the severity of the disease in patients, the levels of these factors found must be taken into account in the blood of each patient. Therefore, this investigation aims to highlight different studies aimed at characterizing hematological disorders, more specifically hemophilia, both A and B, and genetic alterations arising from mutated chromosomes, which tend to generate patterns of inheritance. Through searches carried out in PubMed and Scielo, using the appropriate descriptors and inserting the inclusion and exclusion criteria, 12 articles were found. Finally, the work carried out within the medical genetics area, especially the development of gene therapies, is increasingly advanced and updated, bringing hope to those who are affected with some types of genetic diseases such as hemophilia.

Keywords: *Hemophilia. Genetics. Heredity.*

Copyright (c) 2024 Essentia - Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia da Universidade Estadual Vale do Acaraú
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

[1]Biológica pela Universidade Federal do Pará. Professora da Secretaria Estadual de Educação do Estado do Pará. Graduanda do curso de Bacharelado em Biomedicina - Faculdade Cosmopolita.

INTRODUÇÃO

Caracterizada por ocasionar um distúrbio hemorrágico onde o sangue encontra dificuldade para realizar o processo de coagulação, a hemofilia atinge principalmente homens em todo o mundo. A dificuldade de coagulação do sangue ocorre devido à inibição dos fatores de coagulação. Os fatores que sofrem com essa inibição são os fatores VIII e IX, responsáveis por dois tipos de hemofilia, sendo a hemofilia A e a hemofilia B. Para determinar qual a gravidade da doença nos pacientes, se deve levar em consideração os níveis destes fatores encontrados no sangue de cada paciente (Pio; Oliveira, 2009).

O sintoma principal da hemofilia é o sangramento que pode não ser interrompido, e casos extremos podem levar ao óbito do paciente ou a situações de sangramentos em diversas regiões do corpo, como paralisias, convulsões, além de doenças graves nas articulações (Sánchez *et al*., 2018). Todos esses sintomas podem causar medo e consequências além de físicas, psicológicas também, fazendo com que as pessoas hemofílicas precisem realizar um acompanhamento psicológico (Santos *et al*., 2021).

Como citado anteriormente, existem vários tipos de hemofilia e os tipos predominantes em diagnósticos são a hemofilia A, considerada a mais comum ou clássica, e a hemofilia B, conhecida como Doença de Christmas. Estes tipos de doenças são causados pela mutação que prejudica a produção de proteínas do fator VIII no processo de coagulação do sangue, no caso da hemofilia A. Enquanto que para a hemofilia B, o fator IX sofre um processo de inibição e fica em baixos níveis no sangue (Jiménez-Yuste *et al*., 2018; Scharan *et al*., 2020).

Fatores genéticos são os principais responsáveis pelo desenvolvimento da hemofilia. A alteração genética ocorre em genes responsáveis por codificar proteínas com funções vitais nos fatores de coagulação do sangue. O gene codificador dessas proteínas, localiza-se no cromossomo X, dessa forma as mulheres podem receber até duas cópias, enquanto os homens recebem apenas uma. Assim homens podem nascer com essa alteração genética apenas quando a mãe é hemofílica portadora, já as mulheres podem receber essa mutação tanto da mãe quanto do pai (Ribeiro *et al*., 2021).

Não há estudos que correlacionem fatos sóciodemográficos quanto a incidência da hemofilia, ou seja, até o presente momento a ocorrência de hemofilia tanto A quanto B não está relacionada a classe social, cor, etnia ou localização geográfica. Entretanto nota-se uma maior ocorrência desta enfermidade hereditária em pessoas do sexo masculino. Aproximadamente um em cada 5.000 nascimentos do sexo masculino é diagnosticado com hemofilia (Caio *et al*., 2001).

O diagnóstico da doença é realizado através de exames específicos utilizando amostras de sangue. Os exames são realizados para detectar se a coagulação do sangue está ocorrendo de forma certa. Quando é detectada quaisquer alterações nos exames, segue-se para os exames mais

específicos a fim de determinar os níveis dos fatores de coagulação, e este exame é chamado teste de fator. A partir disto é possível identificar qual a hemofilia que o paciente tem e determinar qual o nível de gravidade da doença (Lavaut Sánchez *et al*., 2014).

Quando uma pessoa que foi diagnosticada com hemofilia apresenta os inibidores, esta pode chegar a possuir níveis de qualidade de vida extremamente baixo, uma vez que fica difícil de estancar o sangramento quando temos estes inibidores ativados. Além disto, é extremamente custoso e caro o tratamento para esses pacientes, uma vez que este paciente precisa receber o fator de coagulação constantemente (Chaves; Rodrigues, 2009).

Existem algumas formas de tratamento para esta enfermidade, atualmente a forma mais utilizada para o tratamento é a reposição dos fatores de coagulação, dessa forma evitando com que a hemorragia não seja estancada. Para que o paciente receba estes fatores, a "medicação" é administrada via intravenosa, podendo ser feita pelo próprio paciente, fazendo com que não exista tempo de demora em situações de profilaxia em caso de acidentes. Ainda assim os cuidados dos profissionais da saúde são indispensáveis (Vrabic *et al*., 2012).

Diante do exposto, a presente investigação objetiva destacar diferentes estudos voltados para a caracterização de distúrbios hematológicos, mais especificamente da hemofilia, tanto A, quanto B, e das alterações genéticas advindas de cromossomos mutados, que tendem a gerar padrões de herança.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de revisão sistemática da literatura, na qual foram realizadas pesquisas no banco de dados PubMed, do *National Center for Biotechnology* (NCBI), e do Scientific Electronic Library Online (Scielo). Para a realização do estudo foram utilizados os seguintes descritores: Hemofilia/ *Hemophilia* AND Mutação/*Mutation* AND Genética/*Genetics*, no período de 2020 a 2021, com critérios de inclusão e exclusão, apenas os estudos que eram associados a humanos e nos idiomas inglês e/ ou português. A partir destas buscas, foram encontrados 51 artigos no NCBI, já no Scielo foram encontrados quatro (4) artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após curadoria dos artigos de cada plataforma, foram selecionados 12 estudos dentro do presente período de 2020 a 2021, no NCBI 10 artigos, e no Scielo foram selecionados mais dois artigos (Tabela 1) para compor a discussão do presente estudo.

Tabela 1 - Distribuição dos nomes dos autores, ano de publicação e local dos estudos.

Autores	Ano da publicação	Local do estudo
FEIJÓ et al.	2021	Rio Grande do Sul
GÓIS et al.	2020	Brasília - DF
BATTY; LILLICRAP	2021	Canadá
MOSAAD et al.	2021	Egito
CASTELLANO	2020	Sevilla - Espanha
FRANCHINI et al.	2021	Itália
HASSAN et al.	2021	Holanda
SHAPIRO et al.	2020	Sem informação
KONKLE et al.	2021	Washington- USA
RODRÍGUEZ-MERCHÁN; PABLO-MORENO; LIRAS	2021	Madrid - Espanha
MALE et al.	2021	Vienna
GONZÁLEZ-RAMOS et al.	2020	México

Fonte: Elaboração Própria.

A partir dos dados compilados dos artigos selecionados das diferentes bases de dados, tem -se o direcionamento dos autores quanto aos objetivos do estudo. Assim, o trabalho realizado por Feijó et al., (2021), através de um estudo qualitativo, buscou compreender qual a experiência vivenciada por homens em relação a hemofilia. Neste estudo foram aplicados questionários a 12 homens diagnosticados com hemofilia, e que fazem acompanhamento hospitalar em um Hemocentro do Rio Grande do Sul no Brasil. Feijó et al., (2021), trouxe como resultados de pontos subjetivos dos entrevistados, no que diz respeito a conviver com hemofilia, e quais adaptações precisaram ser realizadas para que os indivíduos pudessem ter melhor qualidade de vida, levando em conta a prevenção contra sangramentos, dor e até o risco de morte.

O trabalho pontuou em seus questionários categorias como: Conhecendo a si e a doença: sabendo lidar, Ajustando a vida: cuidando de si e Acostumando-se com a doença: sendo quase normal. Mostrando que pacientes hemofílicos precisam estabelecer um cuidado também com a saúde mental, e adquirir mais conhecimento sobre a doença a fim de melhorar a convivência com a hemofilia.

Góis et al., (2020), realizou uma análise através de 14 decisões jurídicas sobre decisões clínicas para compreender se os protocolos utilizados são considerados um mínimo ou um máximo terapêutico. Dessa forma, ele avalia a equidade em situações-limite no tratamento para pessoas com hemofilia. Atualmente, o acesso a tratamento para pessoas com hemofilia está cada vez mais

presente nos tribunais, uma vez que em diversos casos este tratamento torna-se singular devido as características de cada paciente.

Uma situação-limite pontuada pelo artigo de Góis *et al.*, (2020) é o alto custo do tratamento em setores públicos, o que poderia gerar uma instabilidade para o atendimento de outros pacientes, uma vez que o protocolo não é considerado padrão. Visando que o paciente tenha uma vida de qualidade e não somente uma vida limítrofe, o artigo traz a posição de que é necessário garantir o acesso aos tratamentos singulares, visando uma vinculação ética com o paciente, ofertando doses de medicamento como sugestões, e não com um limite. Dessa forma a prática é vista como expressões de justiça, garantindo o acesso ao tratamento para os pacientes em questão.

Batty e Lillicrap (2021) trazem uma revisão da literatura sobre a terapia genética para hemofilia. O autor afirma que após aproximadamente 35 anos de estudos intensos em relação a análises clínicas da fase inicial da terapia gênica, para tratamento de hemofilia, atualmente a sociedade encontra-se no estágio de em breve receber um produto clínico licenciado e efetivo para o tratamento da doença. Torna-se válido ressaltar que o autor demonstra de forma veemente que as seguranças dessas terapias devem ser garantidas por parte dos pesquisadores e órgãos regulatórios. Batty e Lillicrap (2021) trazem uma revisão na qual podemos claramente notar que existem possibilidades gigantes para o tratamento mais eficaz de hemofilia no futuro próximo, conseguindo prevenir sangramentos.

Uma deficiência no fator VIII ou F8 do cromossomo X gera um distúrbio hereditário no sistema de coagulação, chamado hemofilia A. Visto isto, Mosaad *et al.*, (2020) realizou um estudo voltado a analisar e identificar mutações no gene F8 em 64 pacientes em um hospital do Egito. Como resultado o autor identificou que mutações advindas de rearranjos no éxon 14 e íntron 22 podem estar intimamente relacionadas a casos graves de hemofilia A, pouco mais de 30% dos pacientes avaliados apresentaram estas mutações.

Castellano (2020) realizou um levantamento sobre as características gerais da hemofilia tipo A que acomete mulheres de forma geral. O autor perpassa por conceituar o diagnóstico de portadores de hemofilia tipo A, faz a caracterização de níveis plasmáticos em pessoas com hemofilia tipo A hemorrágica, busca compreender a relação da ansiedade, depressão na qualidade de vida das pessoas portadoras de hemofilia. Ademais, o autor esclarece que o quantitativo da taxa de portadores de hemofilia A ou B ainda não pode ser obtido com exatidão, entretanto pesquisas recentes mostram a possibilidade de desenhar um limiar para isto. Desta forma, esta revisão aponta que a cada 100 homens diagnosticados com hemofilia, existem outras 277 possíveis portadoras da doença.

Franchini *et al.*, (2021) a fim de compreender como o grupo de pessoas que possuem tipagem sanguínea A, B e O podem sofrer influência negativa ante a um diagnóstico de hemofilia A. Neste estudo foram avaliados cerca de 300 pacientes diagnosticados para hemofilia A grave. Com o resultado houve a prevalência do tipo sanguíneo O em pacientes que não tinham inibidores para

hemofilia A. O estudo avaliou idade, regime de tratamento e mutação F8, e estes fatos demonstrarem-se ser relacionados positivamente com a presença de inibidores para a hemofilia A. Por fim, o autor demonstra total apoio a utilização do efeito protetor gerado pelo tipo sanguíneo O.

Hassan *et al*., (2021) dedicou-se a compreender a formação de inibidores em hemofilia A do tipo grave, através da avaliação de um modelo de predição para risco clínico desses inibidores. Neste estudo, o autor selecionou um modelo já publicado e com base neste desenvolvimento para realizar outro modelo de predição que pudesse ser acoplado a outros tipos de preditores. Para realizar o estudo foram avaliados cerca de 250 indivíduos não tratados anteriormente para hemofilia A grave. O modelo em questão possuía três preditores principais: história familiar de desenvolvimento de inibidor, mutação do gene F8 e intensidade do primeiro tratamento com fator VIII (FVIII).

Para o novo modelo o autor determinou outros preditores como mutação do gene F8, intensidade do primeiro tratamento com FVIII, presença de anticorpos não neutralizantes do fator VIII antes do início do tratamento e, por último, tipo de produto FVIII. Hassan et al., (2021) conclui em sua pesquisa que o novo modelo de predição deveria se mostrar mais eficiente para a identificação de pacientes que possuem um menor nicho para a formação do inibidor.

No que diz respeito à hemofilia B, que por sinal possui menos estudos quando comparado a hemofilia A, a deficiência se encontra no fator IX. Shapiro *et al*., (2020) propôs um estudo para compreender a história natural dessa deficiência no fator IX, com enfoque nas possíveis complicações e tratamentos. O autor traz resultados interessantes sobre a compreensão da história natural do HB, e dos 224 pacientes incluídos nas análises, 68% apresentaram hemofilia B no estado grave. A compreensão sobre a história natural possibilita um maior subsídio de dados para propor estratégias de combate à doença, principalmente no que diz respeito as mutações de fatores cromossômicos.

Na área da biologia molecular médica, Konkle *et al*., (2021) realizou um estudo com terapia genica de hemofilia B, avaliando os possíveis impactos em sequências CG na expressão gênica dos pacientes. A terapia gênica possui grande importância em estudos que visam manter os níveis terapêuticos do fator de coagulação sanguínea em pacientes hemofílicos B. Desta forma o autor propôs um estudo que se encontra na primeira fase, o primeiro estudo em humanos, como forma de investigar quais variáveis farmacocinéticas e qual o nível de segurança da terapia gênica BAX 335 em pacientes diagnosticados com hemofilia B, assim avaliando tratamento na atividade do fator de coagulação e nas taxas de sangramento, além de monitorar as respostas imunológicas.

Para esta pesquisa foram incluídos nas análises, homens diagnosticados com hemofilia B com idade entre 18 e 75 anos. O estudo de Konkle *et al*., (2021), trouxe como resultados, que não houve a ocorrência de reações adversas sérias ao tratamento com terapia gênica e com registros de trombose. Alguns pacientes demonstraram atividade de coagulação sanguínea inferior a 20%, sem apresentação de sangramento em um período de 4 anos, trazendo luz aos estudos que envolvem

terapia gênicas.

Rodríguez-Merchán, Pablo-Moreno e Liras (2021) trazem uma revisão da literatura sobre os avanços mais recentes da terapia gênica no tratamento a hemofilia. Diversas terapias são relatadas neste trabalho, como por exemplo, a utilização de vetores adeno-associados. Estes tratamentos podem ficar inviabilizados devido às reações adversas graves que podem acometer os pacientes que necessitam realizar estes tratamentos uma delas, seria o efeito de hepatotoxicidade. Com o avanço na metodologia de tratamento é possível reduzir os gastos viabilizando o acesso a tratamentos mais eficazes. Rodríguez-Merchán, Pablo-Moreno e Liras (2021) trazem a reflexão de que se faz necessário o que eles chamam de "cura funcional" para que as pessoas com hemofilia levem uma vida comum, ou seja, sem nenhum tipo de comprometimento que os impeça de exercer qualquer função no dia a dia.

Ainda buscando entender sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento de hemofilia B grave, Male *et al*., (2021) propôs um estudo no qual buscou analisar e investigar qual a taxa de incidência de inibidores do fator IX. Neste estudo, foram avaliados por cerca de 500 dias, pacientes não tratados previamente, avaliando qual a frequência da ocorrência de reações alérgicas e qual a relação com os respectivos genótipos. O estudo identificou cerca de 10,2% da incidência de inibidores no período de 500 dias de exposição. As mutações relacionadas a grandes deleções gênicas mostraram-se mais interligadas aos quadros onde há maiores riscos de desenvolver o inibidor dos fatores IX.

Ainda no campo da biologia molecular, o trabalho de González-Ramos *et al*., (2020), avaliou dados de um banco genético em que foram armazenadas ao longo de 25 anos, para analisar os diagnósticos de portadores de hemofilia A e B na população mexicana. Foram utilizadas aproximadamente 3.000 amostras de DNA, realizando a amplificação do amplicon de região intragênica (RFLPs), além disto, foram analisadas as repetições tandem (STRs) dos genes. Os resultados mostraram uma maior confiabilidade para os diagnósticos tanto de hemofilia A quanto B, em cerca de 80%. O autor afirma que o trabalho foi o maior realizado em escala mundial para diagnóstico molecular, mostrando a importância da técnica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os trabalhos levantados em relação a hemofilia, seja ela A ou B, trazem subsídios fortemente argumentados para concluir que os pesquisadores que estudam o tema vêm trabalhando arduamente para que existam melhores condições de tratamento, e até mesmo uma cura estabelecida para esta doença geneticamente rara. Isto pode ser constatado em estudos de caráter qualitativo, utilizando aplicação de formulários; trabalhos de caráter jurídico, investigando e aplicando decisões judiciais para que o tratamento se torne cada mais equitativo para os

pacientes, especialmente os que são atendidos pelo sistema único de saúde (SUS).

Em relação aos trabalhos realizados dentro da área de genética médica, novas técnicas moleculares para diagnóstico, identificação de cromossomos e genes mutados tornaram-se uma realidade frequente, além disso, as formas de tratamento e controle da condição genética do paciente portador de hemofilia A ou B permanecem em atividade por diferentes estudos, especialmente no desenvolvimento de terapias gênicas que trazem esperança para aqueles que são acometidos com alguns tipos de doença genética como a hemofilia, entretanto, já é possível ter acesso a vias alternativas de terapia gênica com a manipulação de genes de interesse médico para a produção direcionada de fatores de coagulação, seja o fator VIII ou o fator IV, que são de grande utilidade na qualidade de vida do portador de hemofilia.

Dessa forma, em detrimento do caráter pertinente de herança genética advinda do cromossomo X, ainda não se pode prever os tipos de mutações em determinados genes de forma a evitar a progressão da doença antes da manifestação, entretanto, a partir de terapias combinadas e a utilização de fatores de coagulação específicos para cada tipo de deficiência, seja na hemofilia A ou B, o portador do gene mutado pode viver por mais tempo.

Por fim, concluímos que estudos recentes nas mais diferentes áreas, são importantes para subsidiar os meios necessários de pesquisa em prol do tratamento e da qualidade de vida dos portadores de hemofilia.

REFERÊNCIAS

BATTY, P; LILLICRAP, D. Gene therapy for hemophilia: Current status and laboratory consequences. *International Journal of Laboratory Hematology*, v. 43, p. 117-123, 2021.

CAIO, V. M. et al. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. *Cadernos de saúde Pública,* v. 17, p. 595-605, 2001.

CASTELLANO, M.E. Mingot. General concepts on hemophilia A and on women carrying the disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, v. 31, n. 1S, p. S1-S3, 2020.

CHAVES, D.G.; RODRIGUES, C.V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,* v. 31, p. 384-390, 2009.

FEIJÓ, A.M. et al. Adaptando para (con) viver: experiência de homens com a hemofilia no sul do Brasil. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 42, 2021.

FRANCHINI, M. et al. ABO blood group and inhibitor risk in severe hemophilia a patients: a study from the italian association of hemophilia centers. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*.

Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. p. 084-089.

GÓIS, A.C.L. et al. *A equidade em situações-limite:* acesso ao tratamento para pessoas com hemofilia. 2020.

HASSAN, S. et al. Performance of a clinical risk prediction model for inhibitor formation in severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2021.

KONKLE, B.A. et al. BAX 335 hemophilia B gene therapy clinical trial results: potential impact of CpG sequences on gene expression. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 137, n. 6, p. 763-774, 2021.

MALE, C. et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe hemophilia B: a PedNet study. *haematologica*, v. 106, n. 1, 2021.

MERCHÁN, E.R.C. et al. Gene Therapy in Hemophilia: Recent Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 14, p. 7647, 2021.

MOSAAD, R.M. et al. Genomic alterations in the F8 gene correlating with severe hemophilia A in Egyptian patients. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, v. 9, n. 2, p. e1575, 2021.

PIO, S.F.; OLIVEIRA, G.C.; REZENDE, S.M. As bases moleculares da hemofilia A. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 55, p. 213-219, 2009.

RAMOS, I.A.G. et al. Genetic analysis for carrier diagnosis in hemophilia A and B in the Mexican population: 25 years of experience. In: *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2020. p. 939-954.

RIBEIRO, J.P.Q. et al. Aspectos genéticos da hemofilia a Revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 48349-48362, 2021.

SÁNCHEZ, K.L. Importancia del diagnóstico de portadoras en familias con antecedentes de hemofilia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, v. 30, n. 2, p. 108-113, 2014.

SÁNCHEZ, L.M.M. et al. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública,* v. 36, n. 2, p. 85-93, 2018.

SANTOS, I.B. et al. Aspectos clínicos e psicossociais na perspectiva de portadores da hemofilia: uma análise sobre o processo saúde-doença e qualidade de vida. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, p. e566101220885-e566101220885, 2021.

SCHARAN, J.A.O. et al. Hemofilia B grave em lactente um relato de caso. *Rev. méd. Paraná*, p. 101-104, 2020.

SHAPIRO, A.D. et al. Natural history study of factor IX deficiency with focus on treatment and complications (B-Natural). *Haemophilia*, v. 27, n. 1, p. 49-59, 2021.

VRABIC, A.C.A. et al. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, p. 204-210, 2012.

YUSTE, V. J. et al. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*, v. 15, n. 1, p. 25-34, 2018.