RELAÇÃO DA DEFICIÊNCIA DO FATOR DE COAGULAÇÃO VIII E GENEALOGIA FAMILIAR – (Uma revisão sistematizada)

INTERRELATIONSHIP BETWEEN COAGULATION FACTOR VIII DEFICIENCY AND FAMILY GENEALOGY - (A systematized review)

1.Giovanna Caroline Silva de Sousa Gonçalves
1.Julia Turigoe Massuda
1.Laura Collin Bom
2.Orientadora: Ma. Patrícia Lius Melo Alves
Afiliação: 1. Acadêmicas do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba
2.Professora assistente da Universidade de Sorocaba

Resumo: A deficiência dos fatores de coagulação configura-se como uma condição resultante da ausência ou do funcionamento inadequado das glicoproteínas, componentes de extrema relevância para o bom desempenho da cascata hemostática. Tal deficiência acarreta dificuldades tanto na realização de pequenos procedimentos quanto nas atividades cotidianas, comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos afetados. O principal objetivo da pesquisa é analisar essa doença sob uma perspectiva genética e molecular, enfatizando a herança ligada ao cromossomo X (que explica sua maior incidência em homens) estabelecendo uma relação entre as hemofilias e a herança genealógica, com ênfase em uniões consanguíneas, além de evidenciar os principais desafios enfrentados por pessoas portadoras da doença. As pesquisas foram conduzidas nas bases de dados como PubMed, SciELO, MASH e LILACS, por meio da aplicação da estratégia PICO. Com isso, foram selecionados artigos que apresentavam informações sobre a hemofilia e sua correlação com os mecanismos de transmissão genética, bem como estudos complementares que abordam aspectos do cotidiano dos indivíduos acometidos. Os resultados evidenciam uma associação direta entre o aumento da incidência da hemofilia em comunidades com elevada taxa de consanguinidade e a insuficiência de conhecimento acerca dessa condição hereditária. Ademais, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce e da identificação oportuna de possíveis casos, fatores essenciais para o manejo clínico adequado. Em síntese, verifica-se que a disseminação de informações científicas e educativas junto à população é fundamental para prevenir a propagação da doença na árvore genealógica e para mitigar as dificuldades enfrentadas pelos indivíduos portadores de hemofilia.

Palavras-chave: Fator VIII; Fator VII; Coagulação; Consanguíneos; Hemofilia

Abstract: Coagulation factor deficiency is a condition resulting from the absence or inadequate functioning of glycoproteins, components that are crucial for the proper operation of the hemostatic cascade. This deficiency causes difficulties in performing even minor procedures and in daily activities, compromising the quality of life of affected individuals. The main objective of this research is to analyze this disease from a genetic and molecular perspective, emphasizing X-linked inheritance (which explains its higher incidence in males) and establishing a relationship between hemophilia and genealogical inheritance, particularly in consanguineous unions, while highlighting the main challenges faced by individuals with the disease. The research was conducted using databases such as PubMed, SciELO, MASH, and LILACS, applying the PICO strategy. Articles were selected that provided information on hemophilia and its correlation with genetic transmission mechanisms, as well as complementary studies addressing aspects of the daily lives of affected individuals. The results indicate a direct association between the increased incidence of hemophilia in communities with high rates of consanguinity and insufficient knowledge about this hereditary condition. Furthermore, the importance of early diagnosis and timely identification of potential cases, which are essential for adequate clinical management, is emphasized. In summary, it is evident that the dissemination of scientific and educational information to the population is crucial to prevent the perpetuation of the disease within family lines and to mitigate the challenges faced by individuals with hemophilia.
Keywords: Fator VIII; Fator VII; Coagulação; Consanguíneos; Hemofilia

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios da coagulação sanguínea demonstram um importante problema de saúde nas populações atualmente, devido às suas consequências clínicas e sociais. Dentre esses transtornos, as hemofilias se destacam por se tratar de doenças hereditárias que exigem um acompanhamento contínuo, com tratamento específico e auxílio multiprofissional. Desse modo, a hemofilia A, em particular, apresenta uma alta prevalência quando comparada a outros tipos de deficiência da coagulação e tem um impacto significativo na qualidade de vida de pacientes e familiares.[1,2.]

Nesse sentido, estima-se que no Brasil aproximadamente 13.895 pessoas possuem a hemofilia A, segundo dados de 2023 do Ministério da Saúde. Esse número reforça a relevância da doença dentro do cenário nacional, considerando que ela está vinculada a sangramentos espontâneos ou mesmo depois de traumas leves, causando limitações nos pacientes e gerando riscos de complicações graves. Outrossim, o diagnóstico precoce e a supervisão laboratorial são fundamentais para reduzir danos irreversíveis, como por exemplo hemartroses de repetição que podem levar à incapacidade física.[3]

A princípio, do ponto de vista fisiopatológico, a hemofilia A é causada pela ausência ou mau funcionamento do fator VIII da coagulação, que se trata de uma glicoproteína essencial na cascata hemostática. Essa deficiência compromete a formação do coágulo estável e favorece a ocorrência de sangramentos prolongados. Contudo, a relação desse fator com a proteína de von Willebrand também merece destaque, pois esta atua como carreadora do fator VIII no plasma, prolongando sua meia-vida e contribuindo para a homeostasia do paciente.[4]

Ademais, a transmissão genética da hemofilia A ocorre por meio do cromossomo X, o que justifica sua maior incidência nos homens, enquanto as mulheres geralmente se apresentam como portadoras assintomáticas. No entanto, essas portadoras têm um papel relevante tanto na transmissão do gene alterado quanto no aconselhamento genético em famílias afetadas. Conforme destacado em estudos de genética comunitária, foi evidenciado que a ocorrência da hemofilia pode ser potencializada em populações com alta taxa de casamentos consanguíneos, o que aumenta a probabilidade de manifestação da doença ou outras deficiências relacionadas.[5]

Embora a hereditariedade seja o principal fator de risco, cerca de 30% dos casos de hemofilia A surgem devido a mutações espontâneas, sem histórico familiar prévio. Ressaltando a importância de abordagens moleculares modernas, como a análise de mutações nos genes F8 e F9, capazes de identificar variantes inéditas e melhorar o entendimento sobre a variabilidade clínica da doença e das árvores genealógicas.[3,6.]

Nesse sentido, os avanços em biologia molecular e biomedicina têm ampliado as possibilidades de diagnóstico e caracterização genética, contribuindo para o manejo mais individualizado dos pacientes. O diagnóstico laboratorial da hemofilia A envolve a dosagem da atividade do fator VIII, complementada por testes de coagulação e pelo levantamento do histórico familiar. A utilização de técnicas como reação em cadeia da polimerase (PCR) também permite identificar portadoras e mapear mutações específicas, trazendo maior precisão ao diagnóstico.[7]

Além dos aspectos genéticos e laboratoriais, é necessário considerar a realidade clínica e social dos indivíduos com hemofilia A. O tratamento, que geralmente envolve a reposição do fator VIII, representa não apenas um desafio logístico e econômico, mas também uma oportunidade de melhoria da sobrevida e da

qualidade de vida. Ainda assim, complicações como o desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII podem comprometer a eficácia terapêutica, exigindo alternativas de tratamento mais complexas.[8]

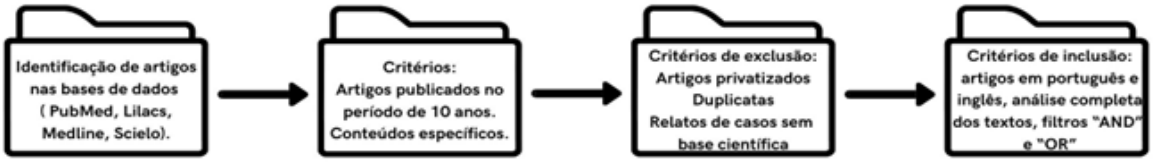
Portanto, a hemofilia A se apresenta como uma doença multifacetada, que envolve dimensões clínicas, genéticas, sociais e econômicas. A compreensão abrangente de seus mecanismos fisiopatológicos, bem como o fortalecimento de estratégias de diagnóstico precoce, aconselhamento genético e terapêuticas inovadoras, são fundamentais para enfrentar os desafios impostos por essa condição.

Este trabalho tem como objetivo analisar a Hemofilia A sob a perspectiva genética, abordando suas bases moleculares, os diferentes casos de gravidade clínica e os fatores determinantes para sua manifestação. Pretende-se, ainda, destacar o impacto dos casamentos consanguíneos na incidência da doença, considerando a relevância da herança ligada ao cromossomo X e a forma como as diversas causas podem potencializar a ocorrência de doenças recessivas autossômicas e hereditárias. Busca-se também examinar as taxas de transmissão genética, discutindo os riscos associados à reprodução em populações com alta prevalência de uniões consanguíneas. Por fim, evidenciar a importância do diagnóstico precoce, das estratégias de aconselhamento genético e da conscientização populacional como instrumentos fundamentais para a redução da incidência e para a melhoria da qualidade de vida dos portadores.

2 METODOLOGIA

Em suma, este estudo utilizou um levantamento bibliográfico em bases de dados reconhecidas na área da saúde, com o objetivo de identificar publicações relacionadas ao tema do Fator VIII interligado com patologias, doenças genéticas e suas associações com a coagulação sanguínea. As bases consultadas foram PubMed, SciELO Brasil, MASH e LILACS.

Figura 1 - Identificação dos artigos e filtros



Fonte: Elaboração própria

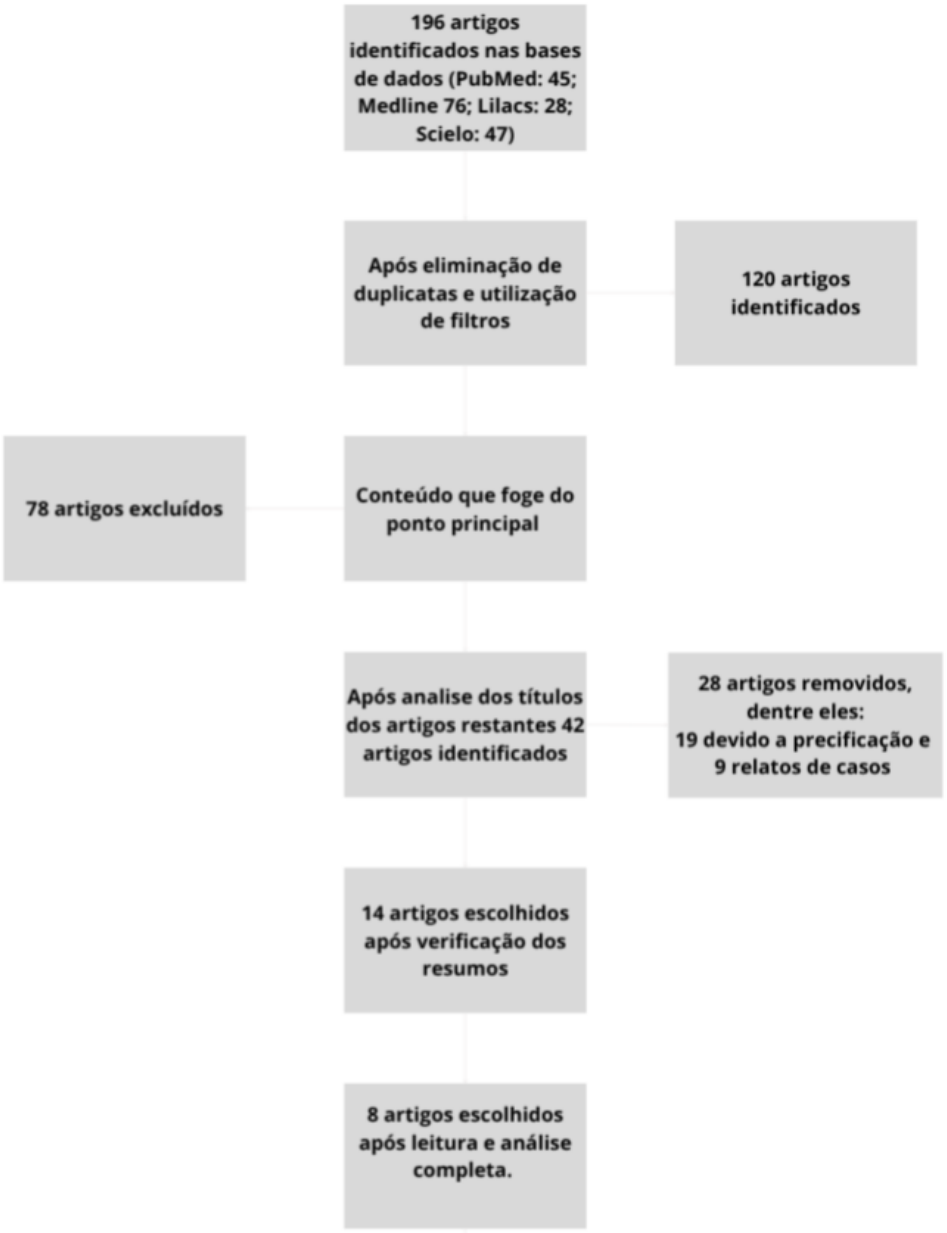
Optou-se para a busca dos artigos, a aplicação da estratégia PICO, que consistiu na formulação de questões específicas relacionadas ao tema, além da definição de descritores que facilitassem a identificação de estudos pertinentes. As palavras-chave utilizadas foram: F*ator VIII Factor VIII, Fator VII Factor VII, Hemofilia/ hemophilia*. Assim também, os critérios de inclusão dos artigos foram dos últimos 10 anos, com foco em humanos e textos nos idiomas português e/ou inglês, conforme demonstrado na Figura 1.

3 RESULTADOS

Os resultados obtidos nas buscas foram, respectivamente, na base SciELO Brasil, tendo a pesquisa com o marcador *Fator VIII*, no período de 2014 a 2023 e com foco em patologia, resultou em dois artigos; Na plataforma MASH, a busca com o marcador *Fator VIII Coagulação*; Realizados no banco de dados PubMed, utilizando os descritores (((factor oito) OR (Factor VII)) OR (fator oito)) OR (Fator VIII de coagulação sanguínea), com filtros para os últimos dez anos, foco em seres humanos e artigos disponíveis nos idiomas português ou inglês, foram identificados 815 artigos, sendo 388 publicados nos últimos cinco anos.

Dentre estes, forem identificados 196 artigos potencialmente relevantes para a composição deste estudo. Após a eliminação de duplicatas e a aplicação dos filtros de seleção, 120 artigos permaneceram para análise. Em seguida, 78 artigos foram excluídos por não abordarem diretamente o tema proposto. Dos 42 artigos restantes, 28 foram removidos por apresentarem acesso restrito ou por se tratar de relatos de caso, resultando em 14 artigos elegíveis. Após a leitura dos resumos, 8 artigos atenderam integralmente aos critérios de inclusão e foram considerados para a revisão. A Figura 2 apresenta o fluxograma com os critérios de inclusão e exclusão adotados durante o processo de seleção.

Figura 2 - Fluxograma dos Critérios de seleção dos artigos



Fonte: Elaboração própria

A construção deste estudo teve como ponto de partida a seleção de 8 artigos que serviram de base teórica inicial. Posteriormente, foram acrescentados mais doze, ampliando o embasamento científico e proporcionando uma análise mais consistente e aprofundada sobre o tema. No Quadro 1, estão expostos de forma clara os objetivos e a metodologia empregados em cada um desses estudos

Quadro 1- Síntese de estudos selecionados na pesquisa

Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
(9)	Neste estudo as coagulopatias são caracterizadas pela deficiência quantitativa ou qualitativa de fatores de coagulação e podem ser adquiridas ou hereditárias. Entre elas destacam-se a hemofilia A, a hemofilia B e a doença de Von Willebrand.A hemofilia é uma alteração genética e hereditária, caracterizada por uma disjunção na hemostasia secundária A (HA) e hemofilia B (HB), sendo que na HA é o fator VIII que se encontra deficiente e na HB é o fator IX o responsável pela coagulopatia.	O estudo é uma revisão narrativa da literatura, com análise de 19 artigos, 3 livros e 2 websites das bases PUBMED, SciELO e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores *hemofilia A*, *Fator VIII*, *coagulopatias*, *Fator de Von Willebrand* e *cascata de coagulação*.	Causa e incidência da Hemofilia A é uma doença hereditária ligada ao cromossomo x, caracterizada pela ausência do FATOR VIII. Esse tipo de hemofilia representa 80% dos casos, a hemofilia A é 1 para cada 5.000 homens nascidos. O erro no íntron 22 do gene FVIII, no braço longo do cromossomo x, pode afetar a produção da proteína. O nível de gravidade da doença está diretamente ligado ao FVIII no sangue. A hemartrose é maior complicação do distúrbio também pacientes com níveis baixos de FVIII podem ter hemorragias espontâneas.
(10)	A priori o artigo relata que a Hemofilia A é uma doença hereditária causada pela deficiência do fator VIII da coagulação, sendo mais comum que a Hemofilia B e afetando cerca de 1 em cada 10.000 nascimentos masculinos. Sua gravidade depende do nível de fator VIII no sangue, influenciado por mutações genéticas mais de 1.000 já identificadas. O estudo dessas mutações auxilia no diagnóstico, no tratamento e no aconselhamento genético. A coagulação envolve uma série de reações entre proteínas e células, e falhas nesse processo causam sangramentos, comuns nas hemofilias e na doença de von Willebrand.	O presente artigo tem como objetivo revisar as bases moleculares da hemofilia A, bem como os principais métodos laboratoriais empregados na caracterização das mutações, além de discutir as implicações clínicas do diagnóstico molecular dessa coagulopatia.	A Hemofilia A é uma doença genética hereditária ligada ao cromossomo X, resultante de mutações no gene F8 responsável pela codificação do fator VIII da coagulação sanguínea. O artigo aponta a existência de mais de mil mutações associadas à doença, distribuídas por todo o gene, incluindo substituições, deleções, inserções e rearranjos mutações mais frequentemente observadas nas formas graves da doença são as inversões do íntron 22 e do íntron 1, no qual correspondem a 5% e 50% dos casos graves. O artigo destaca que o grau de severidade da hemofilia A está relacionado à quantidade de fator VIII funcional no plasma. Outro resultado no qual consta que o tipo de mutação influencia o risco do desenvolvimento de inibidores. O artigo também evidencia a importância do diagnóstico molecular, no qual o conhecimento das bases moleculares contribui para o avanço das terapias gênicas.
(11)	O artigo discute a crescente valorização de fatores sociais e culturais nas ciências biológicas, especialmente na genética. Destaca-se o surgimento da genética comunitária, uma área que integra aspectos médicos, sociais, culturais e éticos no estudo das doenças genéticas. Essa abordagem busca promover programas que considerem a realidade das comunidades, indo além dos dados técnicos. O texto foca na hemofilia, analisando a autopercepção de adultos portadores da doença	Este trabalho aborda a hemofilia sob a perspectiva dos aspectos psicossociais. A Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), instituição que assiste um número expressivo de adultos com essa condição hereditária, inicialmente, analisou-se a autopercepção de hemofílicos adultos quanto à sua condição clínica e seus indicadores de integração social e realizou-se uma pesquisa de opinião pública com amostra aleatória da população de Campinas (SP).	O resultado desse artigo foi dividido em três áreas principais: integração social dos pacientes, autopercepção da doença e percepção da comunidade. A incapacidade social severa em pacientes com hemofilia está predominantemente relacionada a fatores econômicos, emprego e renda, no qual os portadores de hemofilia tiveram uma diferença significativa em relação aos irmãos saudáveis. Autopercepção do paciente, os portadores de hemofilia apresentaram altos níveis de auto-rotulação.

Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
(12)	O casamento consanguíneo é definido como a união entre primos de primeiro grau, o que pode resultar no aumento de traços autossômicos recessivos letais na família. Isso pode levar a uma maior mortalidade nas novas gerações, além de transtornos hemorrágicos, deficiências raras e de difícil tratamento, entre outras disfunções genéticas	Trata-se de um estudo prospectivo, de corte transversal, realizado no National Center of Hematology (NCH), em Bagdá, Iraque, entre junho de 2014 e junho de 2017, com a inclusão de 256 pacientes pediátricos e adultos. A coleta de dados envolveu histórico detalhado de sangramentos, antecedentes familiares, uso de medicamentos e presença de consanguinidade, seguida de exame clínico.	O Estudo encontrou uma associação significativa entre DHHs e casamentos consanguíneos destacando o papel da consanguinidade na expressão de doenças autossômicas recessivas. Do casamento consanguíneo foi encontrado 76,95% , a forma mais comum de união foi casamento entre primos de primeiro grau 72,4%, e 85,94% apresentaram distúrbios hemorrágicos hereditários de padrão autossômico recessivo. Distúrbios de herança autossômica recessiva foram mais prevalentes com a hemofilia ligada ao x. O do tipo 3 VWD representou 86,4%, Trombastenia de Glanzmann representou 86,2%. Os tipos de sangramento mais frequente registrados foram equimose (30,6%), epistaxe (22,3%) e ferimento menor (21,5%). Menorragia foi a manifestação mais comum 81,1% maioria dos pacientes com Tipo 3 VWD Trombastenia de Glanzmann (80,2%) apresentou sangramento espontâneo leve.maioria dos pacientes com Hemofilia A Grave (76,2%) apresentou manifestações graves (Grau III).
(13)	O artigo explica que aproximadamente 80% das pessoas têm hemofilia do tipo A ou B, sendo que a hemofilia B é quatro vezes mais prevalente. Além disso, destaca que esse fator é mais comum em homens do que em mulheres, pois está associado a um gene recessivo localizado no cromossomo X. Isso significa que um homem afetado só pode gerar filhas portadoras da condição. O objetivo principal do estudo é identificar as mutações associadas a essas formas de hemofilia por meio da técnica de Sanger e classificar o grau de gravidade das doenças.	Para a genotipagem, amostras de sangue de pacientes sauditas foram coletadas, e o DNA genômico foi amplificado e sequenciado pelo método de Sanger. Nas simulações moleculares, utilizaram-se os softwares CHARMM (*Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics)* e GROMACS. A estrutura secundária foi determinada com base na acessibilidade ao solvente, visando confirmar a estabilidade da proteína no sítio de mutação.	Foram identificadas um total de 12 mutações em 21 amostras de DNA de pacientes com hemofilia A e 12 amostras com hemofilia B. 6 mutações no gene FVIII 3 novas e 3 já relatadas. Hemofilia B foram identificadas 6 mutações polimorfismos no gene , 1 nova e 5 já relatadas. O estudo usou predição in silico (PolyPhen2 e SIFT) e simulação de Dinâmica Molecular (MD) para prever novos impactos das mutações.

Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
(14)	O gene responsável pela proteína de coagulação contém vários polimorfismos comuns, os quais podem ser utilizados para analisar os padrões e herança dos alelos do fator VIII dentro das famílias.	O DNA cromossômico humano foi extraído de 15 mL de sangue anticoagulado, com rendimento médio de 200 pg. Primers específicos para amplificação do íntron 18 do gene do fator VIII foram sintetizados comercialmente. A PCR foi realizada em termociclador automático, utilizando DNA cromossômico, primers, dNTPs, Taq DNA polimerase e tampão apropriado,com 25 ciclos de amplificação e extensão final. O DNA amplificado foi precipitado, redisolvido e digerido com a enzima de restrição BclI, sendo os produtos analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 7,5%.	O método demonstrou eficaz e superior aos testes fenotípicos anteriores, baseados na atividade do Fator VIII no plasma. análise do RFLP do íntron 18 permitiu determinar com sucesso o *status* de portadora em 9 de 10 famílias de pacientes gravemente afetados.O sistema se baseia na amplificação de um segmento específico do DNA a digestão com a enzima de restrição BclI , O PCR amplificou um fragmento de 142 pares de bases do íntron 18 do gene Fator VIII. O *status* de portadora foi determinado traçando a herança do padrão de bandas associado ao cromossomo X mutado o padrão herdado pelo filho hemofílico. Família H1, a filha foi classificada como não portadora porque herdou da mãe o alelo de 142 pb, que, neste caso específico, era o alelo não associado à hemofilia. Família H2 uma das filhas foi classificada como portadora porque herdou o alelo materno de 99/43 pb, que foi identificado como o alelo afetado na família. A outra filha foi classificada como não portadora.
(15)	O objetivo foi abordar a hemofilia A, uma doença hereditária ligada ao cromossomo X que afeta principalmente os homens. A condição é classificada em graus. Os portadores apresentam dificuldade de coagulação, com risco de sangramentos internos e externos. O diagnóstico baseia-se na dosagem do fator VIII, histórico familiar e episódios hemorrágicos	Foi realizada uma pesquisa de artigos na base SciELO Public Health, utilizando as palavras-chave *hemofilia A*, *fator VIII*, *endothelial cells* e *inibidores*, no período de 2005 a 2014. Complementarmente, foram consultadas publicações na plataforma WordPress, na base PubMed e no livro *Genética Humana* de Borges e Osório (última edição). Foram incluídos apenas artigos completos, gratuitos, que atendessem aos objetivos do estudo, excluindo revisões. A partir dessa metodologia, selecionaram-se 17 artigos, dos quais 13 constituíram a amostra desta revisão.	A Hemofilia A é uma doença de caráter hereditário recessivo, ligada ao cromossomo X. Afetando mais os homens, a incidência da hemofilia é de 1 a cada 10.000 nascidos. Os homens podem ter o genótipo afetado ou o normal, já as mulheres podem ser normais ou portadoras os homens afetados podem passar o gene defeituoso apenas para as filhas, o gene do fator VIII sofre diversas alterações que irão causar defeitos na produção de proteína. Os sangramentos ocorrem em todo o corpo, sendo mais comuns nas . articulações e músculos esqueléticos, a consequência mais grave da doença é a artropatia hemofílica, e o sangramento intracraniano só ocorre em 10% dos pacientes. Inibidores (aloanticorpos) de 10% a 15% dos pacientes vão desenvolvem inibidores contra o fator VIII no qual os inibidores neutralizam a atividade do fator no plasma,

Referência	Objetivo	Metodologia	Resultados
(16)	O objetivo deste artigo é estudar os distúrbios hemorrágicos decorrentes da deficiência desses fatores de coagulação sanguínea, explorando a variedade de sintomas clínicos, além de investigar as combinações dos fatores e a relação genética dentro das famílias	Neste estudo, foram avaliados 450 pacientes com distúrbios hemostáticos combinados hereditários, encaminhados ao ICHCC entre 2010 e 2020. Os dados foram obtidos dos prontuários clínicos, e entrevistas com a equipe médica. Registrando-se informações em questionário padronizado, com dados demográficos, exames laboratoriais, manifestações clínicas. Foram incluídos indivíduos com combinação hereditária de distúrbios hemorrágicos que apresentaram dois exames laboratoriais anormais consecutivos, com intervalo mínimo de seis meses, função hepática normal e ausência de outras comorbidades. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do ICHCC, e todos os pacientes, ou seus responsáveis no caso de menores de 18 anos, assinaram o termo de consentimento informado.	Foram incluídos 33 pacientes com DHCs.Os distúrbios mais prevalentes identificados foram: Deficiência de Fator V (FV) e Fator VII (FVII): 6 pacientes. Deficiência de Fator VII (FVII) e Fator X (FX): 5 pacientes.Deficiência de Fator VII (FVII) e Fator XI (FXI): 4 pacientes. O casamento consanguíneo foi identificado como um fator de risco alto, o que colabora para doenças recessivas raras. Os sintomas dos pacientes com DHCs começaram cedo na vida. A idade inicial dos sintomas foi de 3 anos de idade. Sintomas mais comuns foram de sangramento epistaxe (sangramento nasal) e sangramento gengival. A maioria dos pacientes apresentou sintomas de sangramentos leves. O tratamento mais comum foi a reposição de plasma, terapia principal O Plasma Fresco Congelado.

As deficiências raras dos fatores de coagulação representam um grupo heterogêneo de distúrbios hereditários. Essas deficiências envolvem os fatores I, II, V, VII, X, XI, XIII ou ainda combinações entre eles, sendo a manifestação clínica muitas vezes desproporcional à gravidade aparente do trauma ou procedimento cirúrgico [9,13,16].

Os sintomas variam significativamente entre os pacientes, podendo ir desde quadros assintomáticos até hemorragias graves e espontâneas, com início frequentemente na infância ou após eventos desencadeantes, como cirurgias ou procedimentos odontológicos. Essa variabilidade sintomática nem sempre está diretamente relacionada com os níveis plasmáticos dos fatores deficientes e podem se relacionar aos fatores genéticos e hereditários.[9,15].

O diagnóstico inicial baseia-se em exames laboratoriais de rotina, como o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e dosagem de fibrinogênio. Na presença de alterações, são realizados testes específicos de atividade dos fatores de coagulação para identificar qual está

deficiente. Em casos suspeitos, a investigação é complementada com análise molecular, por meio de extração de DNA genômico de sangue periférico [10,11,16].

De acordo com a literatura, é possível observar uma associação direta entre casamentos consanguíneos e uma maior incidência de hemofilia e outras coagulopatias hereditárias. Outrossim estudos realizados em diferentes regiões, como Brasil e Oriente Médio, evidenciaram maior prevalência desses distúrbios em comunidades com alta consanguinidade, apresentando além disso a aparição de novas mutações relacionadas à doença em casos específicos como entre familiares.[12,13]

Além disso, foi identificada uma lacuna importante no conhecimento da população sobre os riscos da consanguinidade e sua relação com a transmissão de doenças genéticas, o que aumenta a incidência dessas deficiências nas taxas populacionais. A falta de programas de educação genética e a ausência de políticas públicas eficazes sobre aconselhamento genético contribuem para o aumento do problema. [3,15]

Destarte, as evidências também indicam a importância da identificação precoce de portadores e de mutações nos genes dos fatores VIII e IX, como estratégia essencial para diagnóstico e tratamento. Assim também, o uso de ferramentas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), tem se mostrado eficiente na detecção de mutações em pacientes e portadoras assintomáticas. Os brasileiros também reforçam a necessidade de monitoramento da taxa de sangramento anualizada (TSA) como um marcador essencial para avaliação do controle clínico da hemofilia A, com implicações diretas na qualidade de vida e no planejamento terapêutico individualizado.[17]

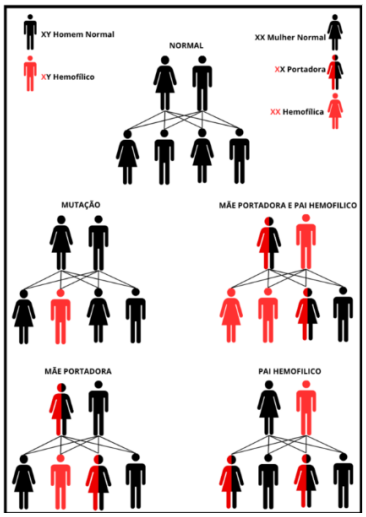
As deficiências raras dos fatores de coagulação apresentam, em sua maioria, padrão de herança autossômico recessivo. A caracterização molecular dessas condições é realizada por meio da identificação de mutações nos genes correspondentes aos fatores deficientes, com destaque para o uso de técnicas de sequenciamento de DNA, especialmente o sequenciamento de nova geração (NGS).[7]

Ademais, existem exceções importantes ao padrão típico de mutação em um único gene, a deficiência combinada de fatores V e VIII está associada a mutações nos genes LMAN1 (Lectin, Mannose-Binding 1) e MCFD2, enquanto a deficiência combinada dos fatores dependentes de vitamina K (FII, FVII, FIX e FX) relaciona-se a

variantes nos genes GGCX (gamma-glutamil carboxilase) e VKORC1 (subunidade 1 da vitamina K epóxido redutase). As mutações identificadas nesses distúrbios podem ser classificadas em dois grupos principais: (1) mutações que impedem a síntese ou secreção da proteína, levando à ausência funcional do fator, e (2) mutações que resultam em proteínas estruturalmente alteradas, que são parcialmente ou totalmente secretadas, mas com atividade funcional reduzida.[7]

Nesse viés, a hemofilia é uma doença genética ligada ao cromossomo X que afeta aproximadamente um homem a cada 10 mil nascimentos. Nesse sentido, ela causa sangramentos anormais devido à falta do Fator VIII, uma proteína essencial para a coagulação do sangue, essa deficiência ocorre por mutações herdadas no gene que codifica o Fator VIII. Todavia, os filhos homens de mulheres portadoras têm 50% de chance de nascer com hemofilia, enquanto filhas têm 50% de probabilidade de herdar o gene e se tornarem portadoras, conforme destacado na figura 3, abaixo.[14]

Figura 3 – Cadeia de transmissão da hemofilia A



Fonte: Adaptado de Ribeiro JP, *et al* (15)

Segundo o estudo feito pela Revista Internacional de Hematologia-Oncologia e Pesquisa com Células-Tronco, duzentos e cinquenta e seis pacientes participaram deste estudo com suspeita de distúrbios hemorrágicos hereditários (InBDs). A faixa etária variou de 1 mês a 57 anos, com idade média de 8,42 a 8,62 anos e mediana de 6,5 anos. O estudo incluiu 136 pacientes do sexo masculino (53,12%), resultando em uma proporção entre homens e mulheres de 1,1:1. O grupo etário mais comum foi o de 1 a 10 anos (64,45%), seguido pelo de 11 a 20 anos (17,18%). Um histórico familiar de doença hemorrágica semelhante foi identificado em 55,07% dos pacientes (valor

de p > 0,05). Os pais de 197 pacientes (76,95%) apresentavam casamento consanguíneo (p < 0,0001), sendo o casamento entre primos de primeiro grau o mais frequente, observado em 185 casos (72,4%), que gerou o Quadro 2, distribuindo os dados coletados na pesquisa.[12]

Quadro 2 - Características dos pacientes com distúrbios hemorrágicos hereditários

Parâmetro	Categoria	n	%
Sexo	Masculino	136	53,12%
	Feminino	120	46,88%
Faixa etária (anos)	Nascimento – 1	22	8,59%
	1 – 10	165	64,45%
	11 – 20	44	17,18%
	≥ 20	25	9,76%
Histórico familiar	Positivo	141	55,07%
	Negativo	115	44,93%
Consanguinidade dos pais	Presente	197	76,95%
	Ausente	59	23,05%

Fonte: Adaptado de Al Rahal NK, (12)

Por fim, essa estatística demonstra que além do fato da intensidade vinculada ao sexo dos pacientes, de fato o histórico familiar e a genealogia são relevantes para a disseminação das deficiências, hemofilias ou distúrbios referentes a cascata de coagulação e seus fatores.[12]

Destarte, a modificação e o resultado da interrelação entre os casamentos consanguíneos e pessoas portadoras de deficiência assintomáticas ou ainda do alelo recessivo, podem transmitir para as próximas gerações mutações raras e/ou unção de fatores adicionais em um único membro familiar.[13]

4 DISCUSSÃO

A priori, como mencionado anteriormente, a hemofilia é uma doença predominantemente hereditária, sendo, em sua maioria, transmitida de mãe para filho. Entretanto, há exceções decorrentes de mutações genéticas espontâneas, que também podem levar ao desenvolvimento da enfermidade, conforme ilustrado na Figura 3. A gravidade da hemofilia é classificada de acordo com os níveis plasmáticos do fator de coagulação: leve (5% a 25%), moderada (1% a 5%) e grave (inferior a 1%). Ressalta-se ainda que a deficiência pode ocorrer em diferentes glicoproteínas

envolvidas na cascata hemostática, como os fatores I, II, V, VII, X, XI e XIII, havendo, inclusive, a possibilidade de manifestações múltiplas. [15,9]

Além disso, os dados indicam que o casamento consanguíneo pode influenciar a transmissão genética de doenças. Em geral, esse tipo de união tende a aumentar a incidência de doenças autossômicas recessivas, além de favorecer o surgimento de mutações e combinações de fatores genéticos, especialmente quando um ou ambos os pais apresentam hemofilia. Esse contexto pode elevar a taxa de mortalidade infantil e a ocorrência de outras doenças, como fibrose cística e anemia.[12]

Os exames laboratoriais mais utilizados na avaliação da coagulação sanguínea incluem o TP (Tempo de Protrombina) e o TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada). O TP permite avaliar a atividade da via extrínseca, enquanto o TTPA monitora a via intrínseca. Além disso, o PCR pode ser empregado em casos mais específicos para identificar qual fator de coagulação está deficiente, como o fator VIII na hemofilia A e o fator IX na hemofilia B, sendo útil para o manejo individualizado do paciente. [10,18,19]

Os fatores VIII e IX, essenciais para a coagulação, são sintetizados no fígado. O fator IX é composto por 461 resíduos de aminoácidos, incluindo um peptídeo sinal em sua porção N-terminal. Em 2017, foram identificadas 2.015 variantes exclusivas no gene do fator VIII, evidenciando a diversidade genética dessas coagulopatias.[13]

Contudo, com o avanço das tecnologias, bancos de dados de mutações tornaram-se fundamentais para o estudo dessas doenças. Entre os principais estão o Registro Internacional de Distúrbios Sangramentares Raros (RBDD) e o registro da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH). Contudo, ainda há escassez de contribuições de algumas regiões, para mais dados até mesmo no Brasil.[5,7]

Além da hemofilia A, causada por mutações no fator VIII, outras deficiências hereditárias também são relevantes. As mutações podem inibir totalmente a produção do fator ou gerar proteínas anormais com atividade reduzida. Um exemplo é a deficiência do fator VII, uma condição autossômica recessiva que afeta cerca de 1 em cada 500.000 pessoas, com frequência aumentada em populações consanguíneas. O quadro clínico varia conforme o nível residual de atividade do fator. Assim, embora a hemofilia A seja a forma mais conhecida, há diversas mutações genéticas que também resultam em distúrbios hemorrágicos significativos.[7,13]

O tratamento da hemofilia baseia-se, principalmente, na reposição do fator de coagulação deficiente, geralmente por meio de plasma recombinante. Entretanto, em algumas regiões, ainda são utilizados crioprecipitados e plasma fresco congelado. Em casos mais leves, o tratamento pode incluir o uso de antifibrinolíticos como terapia adjuvante. [2]

Nesse sentido, desde 2004, a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) mantém uma política nacional de atenção aos portadores de coagulopatias hereditárias, já que o Brasil é o terceiro país do mundo com maior número de pacientes com doenças do sangue. O projeto visa garantir o fornecimento de pró-coagulantes e fortalecer a assistência a esses indivíduos.[15]

Um aspecto amplamente discutido na literatura é a dificuldade enfrentada pelos indivíduos com hemofilia na manutenção dos cuidados cotidianos. A necessidade constante de evitar ferimentos impõe limitações significativas à rotina e à realização de procedimentos simples, como pequenas cirurgias. Com o avanço da idade, surgem novas barreiras associadas tanto à progressão da doença quanto ao envelhecimento natural. Nesse contexto, o acompanhamento psicológico tem papel relevante na promoção da qualidade de vida desses pacientes.[20]

5 CONCLUSÃO

Em suma, a pesquisa sobre o cuidado com pessoas com hemofilia e outras deficiências raras de coagulação exige uma abordagem integrada, que combine diagnóstico precoce, terapias inovadoras como exibe um problema de saúde significativo. Assim também, existe uma associação direta entre casamentos consanguíneos e uma maior incidência de hemofilia e outras coagulopatias hereditárias, pois a consanguinidade potencializa a manifestação de doenças recessivas autossômicas e hereditárias. Diante disso, o diagnóstico laboratorial, que envolve a dosagem da atividade do Fator VIII e o uso de técnicas moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), é essencial para a identificação de portadores e mutações específicas. Nota-se ainda, que a falta de conhecimento da população sobre os riscos da consanguinidade e sua relação com a transmissão de doenças genéticas contribui para o aumento da incidência dessas deficiências, sendo eficazes políticas públicas sobre aconselhamento e educação genética, além dos

cuidados para o bem-estar das populações que já possuem laudos positivos referentes as doenças.

REFERÊNCIAS

1. Franchini M, Lippi G. Acquired hemophilia A. Adv Clin Chem.[Internet]. 2011 [citado em 30 de set. de 2025];11(2):119–125. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21874757/. doi: 10.1016/b978-0-12-387025-4.00003-0. PMID: 21874757
2. Solgun HA. Diagnosis, treatment, surgical practices and review of the literature in rare coagulation factor deficiencies. Ital J Pediatr. [Internet]. 2025 [citado em 30 de set. de 2025]; 51(1):3. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11702018/. doi: 10.1186/s13052-024-01806-7. PMID: 39757163, PMCID: PMC11702018.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia e a luta diária para não se machucar [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2024 abr [citado 2025 ago 25]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/abril/hemofilia-e-a-luta-diaria-para-nao-se-machucar.
4. Federici A B. Prophy of bleeding epsodes in patients with von Willwbrand's disease. Blood Transfus. [Internet] 2008.[acessado em 30 de set. 2025];6(2):26-32. Disponível em:https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2652221/. doi: 10.2450/2008.0034-08. PMID: 19105507, PMCID: PMC265222.
5. Gualtierotti R, Giachi A, Bitto N, La Mura V, Peyvandi F. Gene therapy in hemophilia: the dawn of a new era. Res Pract Thromb Haemost. [Internet] 2024. [Acesso em 30 de set. 2025];9(1):102640. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11730942/. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102640. PMID: 39810981, PMCID: PMC11730942.
6. Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia. Blood. [Internet]2019. [Acesso em 30 de set. 2025];133(5):415-424. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120428290?via%3Dihub. doi: 10.1182/blood-2018-06-820738. PMID: 30559262.
7. Tourbih H, Harrach A, Bencharef H, Dehbi H, Oukkache B. Molecular Aspects of Rare Coagulation Factor Deficiencies. Cureus. [Internet] 2025. [Acesso em 30 de set. 2025];17(7):e89102. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40747195/. doi: 10.7759/cureus.89102. PMID: 40747195, PMCID: PMC12311556.
8. Fragomeno A, Cucuzza F, Ceresi N, Santoro C, Ferretti A, Facchetti R. The psychosocial impact of haemophilia from patients' and caregivers' point of view: The results of an Italian survey. Haemophilia. [Internet] 2024. [acesso em 30 de set. 2025];30(2):449-462. Disponivel em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14926. doi: 10.1111/hae.14926. PMID: 38147066.
9. Heringer TA, Machado GM, Muller SK, Vincensi TM, Parisi MM. Hemofilia a: aspectos clínicos e laboratoriais. In: 23th Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão [Internet]; 2018 Out 23-26; Rio Grande do Sul,

RS. Cruz Alta: Campus Universitário Dr. Ulysses Guimarães, 2018. Disponível em: https://home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/Ciencias%20Biologicas%20e%20da%20Saude/Mostra%20de%20Iniciacao%20Cientifica%20-%20TRABALHO%20COMPLETO/HEMOFILIA%20A%20ASPECTOS%20CL%C3%8DNICOS%20E%20LABORATORIAIS.pdf

10. Pio SF, Oliveira GC de, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2009; [citado em 20 ago. 2025] 55(2):213–9. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029
11. Caio VM, Silva RB de P e, Magna LA, Ramalho AS. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. Cad Saúde Pública [Internet]. Maio de 2001; [citado em 20 ago. 2025];17(3):595–605. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0102-311X2001000300014
12. Al Rahal NK. Inherited bleeding disorders in Iraq and consanguineous marriage. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res [Internet]. 2018 [citado 2025 ago 20];12(4):273-81. PMID: 30774827; PMCID: PMC6375379. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6375379/
13. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. J Clin Med Res [Internet]. 2017 [citado 2025 ago 20];9(4):317-31. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270892/
14. Inverno PC, Butler EE. Identification of carriers of haemophilia by polymerase chain reaction. Ulster Med J [Internet]. 1993 [citado 2025 ago 20];62(1):21-8. PMID: 8100097; PMCID: PMC2449018. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2449018/
15. Ribeiro JP, Magosso WR, Severino AD, et al.Aspectos genéticos da hemofilia: uma revisão de literatura. Braz J Dev [Internet]. 2021 [citado 2025 ago 20];7(5):48349-62. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/29758
16. Ahmadi SE, Jazebi M, Bahoush G, et al. Congenital combined bleeding disorders: a comprehensive study of a large number of Iranian patients. Clin Appl Thromb Hemost [Internet]. 2021 [citado 2025 ago 20];27:1-9. PMID: 33764796; PMCID: PMC8718157. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8718157/
17. Prezotti AN, Rocha DM, Galvão EL, Gimenez T, Sekine L, Ribeiro RA, Sobreira E. Taxa de sangramento anualizada em pacientes com hemofilia A no Brasil: uma revisão sistemática. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2025 Apr-Jun;47(2):103736. doi: 10.1016/j.htct.2025.103736. Citado em 29 de setembro de 2025. PMID: 40156956; PMCID: PMC11994299. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.103736
18. Ferreira CN. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet]. 2010;32(4):312-6. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLP3JcrWkbWpQWrCLBpyNL/?format=pdf&lang=pt
19. Abelleyro MM, Marchione VD, Palmitelli M, Radic CP, Neme D, Larripa IB, et al. Inverse PCR to perform long-distance haplotyping: main applications to improve preimplantation genetic diagnosis in hemophilia. Eur J Hum Genet [Internet]. 2019 Apr;27(4):603-611. doi: 10.1038/s41431-018-0334-9.

Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6460640/pdf/41431_2018_Article_334.pd

20. Torres-Ortuño A, Cid-Sabatel R, Barbero J, García-Dasí M. Life experience of the adult and ageing patient with haemophilia. Practical aspects for psychological support. Vox Sang [Internet]. 2017 May;112(4):301-309. doi:10.1111/vox.12501. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28299792/