

A IMPORTÂNCIA DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM FATOR VIII EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM HEMOFILIA A

**Onave Silva de Oliveira
Priscila P. Silva dos Santos**

RESUMO

A hemofilia A é uma doença hereditária que pode se manifestar em diferentes níveis como grave, leve ou moderada. Seu maior problema são as hemorragias, que ocorrem através de traumas ou cirurgias. Os episódios hemorrágicos acontecem de forma espontânea por falta do fator VIII da coagulação. O objetivo da pesquisa foi analisar a importância do farmacêutico na adesão ao tratamento do paciente hemofílico e apresentar formas de terapias disponíveis no Brasil. Para isso realizou-se um estudo de revisão bibliográfica narrativa sobre a Atenção farmacêutica ao paciente Hemofílico, em diferentes regiões do Brasil. O tratamento ocorre através de plasma humano ou recombinante da engenharia genética em situações grave. Sendo que, na forma leve e moderada pode ser utilizado O acetato de desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina, DDAVP), um hormônio sintético que auxilia a liberação do fator VIII no organismo. Cabe ao farmacêutico a responsabilidade de treinar a equipe de forma que todos tenham habilidade de manuseio do fator VIII e outros fármacos e matérias diretamente ou indiretamente ligado ao tratamento do paciente. Pode-se ainda ressaltar a importância do transporte e armazenamento. Com as orientações devidas ao paciente a adesão e sua permanência nos programas do Ministério da saúde as equipes multiprofissionais conseguem oferecer o suporte necessário para que esse paciente tenha sua vida o mais próximo da normalidade. diagnóstico precoce favorece uma melhor adesão ao tratamento, concedendo ao paciente a condição de realizar atividade física pratica de esporte entre outras atividade comum, caso não seja realizado do tratamento forma correta o paciente tera uma vida de restrições.

Palavras-chave: Hemofilia. Hereditária. Prevalência. Mutações. Tratamento.

ABSTRACT

Hemophilia A is an inherited disease that can manifest at different levels, such as severe, mild or moderate. Its biggest problem is bleeding, which occurs through trauma or surgery. Hemorrhagic episodes happen spontaneously due to lack of coagulation factor VIII. The objective of the research was to analyze the importance of the pharmacist in adhering to the treatment of hemophiliac patients and to present forms of therapies available in Brazil. To this end, a narrative bibliographic review study on pharmaceutical care for hemophiliac patients was carried out in different regions of

Apresentar os dados de identificação da graduação do aluno Onave Silva de Oliveira e o e-mail. Onave2014@gmail.com.: Graduando do Curso de Farmácia da Católica de Vitória Centro Universitário. E-mail: @catolica-es

Apresentar a graduação, a última titulação e a área de atuação do orientador, MSc. Priscila P. Silva dos Santos seu e-mail. psantos@ucv.edu.br

Brazil. Treatment takes place via human or recombinant genetic engineering plasma in severe situations. Since, in light and moderate form, desmopressin acetate (1-deamino-8-D-arginine vasopressin, DDAVP) can be used, a synthetic hormone that helps the release of factor VIII in the body. It is the pharmacist's responsibility to train the team so that everyone has the ability to handle factor VIII and other drugs and materials directly or indirectly linked to the patient's treatment. It is also possible to emphasize the importance of transport and storage. With the guidelines due to the patient, adherence and their permanence in the Ministry of Health programs, the multidisciplinary teams are able to offer the necessary support so that this patient has his life as close to normal as possible. early diagnosis favors better adherence to treatment, granting the patient the condition to perform physical activity and sports among other common activities, if the treatment is not performed correctly, the patient will have a life of restrictions.

Keywords: Hemophilia. Hereditary. Prevalence. Mutations. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A hemofilia A possui prevalência de 1 caso para cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino. No Brasil, cerca de 80% dos casos diagnosticados de hemofilia, são do tipo A (BRASIL, 2015, DERRICKSON; TORTORA, 2017).

De acordo com agência Brasil – Brasília (ABC) o Brasil possui 12.983 casos de hemofilia A cadastrados nos programas do Ministério da saúde no ano 2020 vale salientar que muito dos casos ainda não possui registros no órgão público devido as deficiências de alguns estados, sua incapacidade em gerar registros eletrônicos ligado ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2020).

A hemofilia A é uma manifestação clínica que está relacionada com desordens coagulativas. Nesse caso a deficiência ou anormalidade na atividade coagulativa do fator VIII está diretamente ligada às manifestações hemorrágicas características da hemofilia A (ABBAS, 2016).

Possui característica hereditária e é uma manifestação ligada ao cromossomo X, cuja herança é recessiva, o que faz dessa manifestação mais comum ao sexo masculino. Indivíduos do sexo masculino possuem um único cromossomo X e dessa forma a doença manifesta-se em hemizigose. Nos indivíduos do sexo feminino, a doença só se manifesta em homozigose recessiva (FILHO, 2013; COLOMBO; JÚNIOR, 2014).

Entre as manifestações mais comuns na hemofilia A estão as hemartroses, preferencialmente nas articulações do joelho, cotovelo e ombro. Os episódios hemorrágicos surgem espontaneamente, até mesmo após traumas físicos. A intensidade hemorrágica pode variar de acordo com a atividade residual do fator VIII (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009; SAÚDE, 2011).

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde, o Brasil preconiza como padrão o fator VIII, como terapia de primeira escolha, devido ao baixo custo e sua eficácia no tratamento (BRASIL, 2015 c). Grande parte do fator VIII é obtida a partir do plasma humano, porém a indústria farmacêutica contribui através de produção de fator VIII recombinante (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009). Em situações de leve

sangramento, a diretriz do Ministério da Saúde preconiza o uso do acetato de desmopressina, um análogo sintético da vasopressina (JANEIRO, 2014; BRASIL 2017).

A atenção farmacêutica tem como um dos seus objetivos orientar os pacientes de forma clara quanto ao uso racional dos medicamentos de forma profilática ou para o tratamento de alguma doença. Com atenção farmacêutica pretende-se garantir a adesão do paciente ao tratamento, maior eficiência no tratamento e melhor qualidade de vida (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2013).

Diante do exposto pode-se fazer o seguinte questionamento qual a importância do farmacêutico na adesão ao tratamento dos pacientes com hemofilia A e como é realizado o tratamento do paciente hemofílico hoje no Brasil?

De acordo com a Secretaria de Saúde do Espírito Santo (2019), a adesão ao tratamento do paciente hemofílico é considerada uma das prioridades, pois a doença crônica tem o custo elevando aos cofres públicos e quanto mais precoce for o diagnóstico e início do tratamento melhor será para o paciente e para o Estado. As primeiras orientações começam na unidade de atendimento básico (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2010).

As informações coletadas a partir da pesquisa poderão ajudar na conscientização do paciente e das famílias sobre a gravidade da enfermidade, porque é uma doença que não tem cura. O paciente que adere ao tratamento terá melhor qualidade de vida.

A partir das informações citadas acima o objetivo geral do presente trabalho é discutir sobre o papel do farmacêutico na adesão ao tratamento da hemofilia A e as principais formas de terapia que são utilizadas para o paciente hemofílico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA HEMOFILIA A NO BRASIL

De acordo com o Ministério da Saúde (2016) foram registrados 24.228 casos de pacientes com enfermidades hereditárias de coagulação no Brasil.

Sendo que somente a hemofilia A possui 10.123, ou seja, 41,78% dos casos registrados, em contrapartida a hemofilia B possui 1.996, ou 8,24% dos casos. Verifica-se, portanto, que a hemofilia A é mais comum entre a população brasileira, do que as outras coagulopatias menos expressivas na população. As demais doenças coagulopatias somam um total de 12.109 casos, os dados estão apresentados na tabela 1 (BRASIL, 2015, 2016).

Tabela 1 - Doenças hereditária de caráter hemorrágica

Coagulopatias hereditárias	2016	
	Nº	%
Hemofilia A	10.123	41,78
Hemofilia B	1.996	8,24
Outras Coagulopatia	12.109	49,98
Total	24.228	100%

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2019.

De acordo com o Ministério da Saúde o estado com maior índice de registros de casos de hemofilia A é o estado de São Paulo (Tabela 2) com 2.100 casos diagnosticados em 2016, e é também o estado que mais adere ao tratamento da hemofilia. O estado do Paraná foi o que houve o menor número de registros no manual do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018). O Estado do Espírito Santo teve a ocorrência de 257 casos de paciente hemofílico no ano 2016 (Tabela 2). Não foi encontrado nenhum outro dado disponível em relação aos pacientes com hemofilia A no portal Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo (BRASIL, 2018; BIPARTITE, 2019).

Não foi possível obter informações no site da Secretaria de Saúde do Paraná dos pacientes hemofílicos que aderiram ao tratamento e os que não aderiram a tratamento, ser os números de caso de hemofilia são realmente baixo ou ser uma dificuldade na realização do diagnóstico do paciente hemofílico no Estado a falta de informações disponível no portal da secretaria de saúde impossibilita a realização de uma pesquisa quantitativa possível novos caso (Brasil,2018).

Tabela 2 - Prevalência da hemofilia A em todo o território brasileiro – Brasil, 2016.

/;	Hemofilia A	
	Nº	%
São Paulo - SP	2.100	21,0 %
Rio de Janeiro - RJ	965	9,65 %
Minas Gerais - MG	872	8,72 %
Paraná -PR	677	6,77 %
Rio Grande do Sul - RS	606	6,06 %
Pernambuco - PE	589	5,89 %
Bahia - BA	557	5,57 %
Ceará - CE	488	4,88 %
Paraíba - PA	410	4,1 %
Goiás - GO	319	3,19 %
Distrito Federal - DF	264	2,64 %
Espírito Santo - ES	257	2,57 %
Amazonas - AM	252	2,52 %
Paraíba - PB	228	2,28 %
Santa Catarina - SC	208	2,08 %
Maranhão - MA	198	1,98 %
Alagoas - AL	194	1,94 %
Piauí - PI	186	1,86 %
Rio Grande do Norte - RN	169	1,69 %
Mato Grosso - MT	139	1,39 %
Sergipe - SE	102	1,02 %
Mato Grosso do Sul - MS	93	0,93 %
Rondônia - RO	58	0,58 %
Tocantins - TO	54	0,54 %
Acre - AC	31	0,31 %
Amapá AP	21	0,21 %
Roraima - RR	14	0,14 %
Total	10123	100 %

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2019.

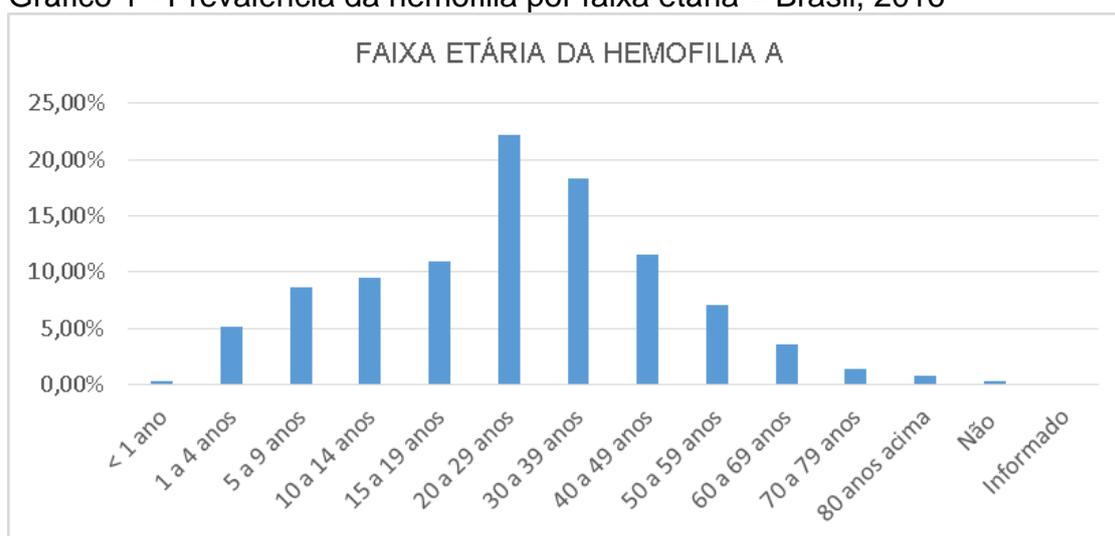
De acordo com o Ministério da Saúde a idade com maior predomínio de registro da hemofilia A no Brasil (Tabela 2) é entre 20 a 29 anos, com a prevalência 22,47% (n=2.247%), seguido da faixa 30 a 39 anos com 18,56% (n=1.856) comparado com as demais idades conforme também ilustrado no gráfico 1 (BRASIL,2018).

Tabela 2 - Faixa etária de paciente com Hemofilia A no Brasil.

FAIXA ETÁRIA	HEMOFILIA A	
20 A 29 ANOS	2.247	22,47 %
30 A 39 ANOS	1.856	18,56 %
40 A 49 ANOS	1.171	11,71 %
15 A 19 ANOS	1.108	11,08 %
10 A 14 ANOS	958	9,58 %
5 A 9 ANOS	874	8,74 %
50 A 59 ANOS	718	7,18 %
1 A 4 ANOS	526	5,2 %
60 A 69 ANOS	368	3,68 %
70 A 79 ANOS	145	1,45 %
80 ANOS ACIMA	86	0,86 %
NÃO INFORMADO	38	0,38 %
< 1 ANO	28	2,8 %
TOTAL GERAL	10.123	100 %

Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2019.

Gráfico 1 - Prevalência da hemofilia por faixa etária – Brasil, 2016



Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde, 2019.

A cada ano o Ministério da Saúde possui dados mais robustos e eficazes, devido às interações entre os estados por meio de tecnologia que tem sido um aliado ao

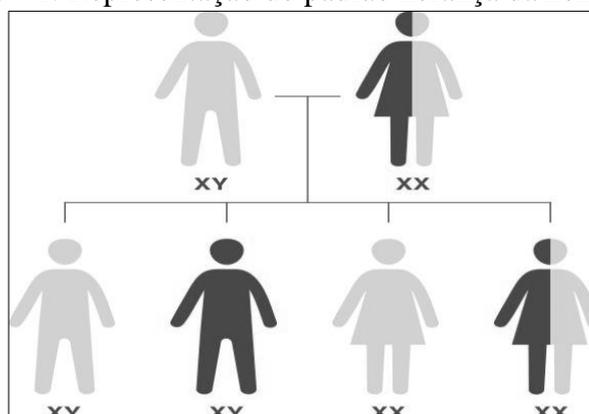
combate as doenças. Novas pesquisas têm auxiliado a adesão do paciente ao tratamento, com uma queda dos efeitos colaterais (GRANOVSKI, 2018).

2.2. HEMOFILIA A

A hemofilia A é uma desordem coagulativa que possui caráter hereditário ligado ao cromossomo X, o que aumenta a prevalência no sexo masculino (Figura 1). Segundo Simmons e Snustad (2013), o fato dos homens portarem um único cromossomo X, os torna mais susceptíveis a doença (BRASIL, 2015 c; KUMAR; ABBAS, 2016).

Já nas mulheres a presença de dois cromossomos X as torna menos susceptíveis à hemofilia A, entretanto uma mulher portadora de um gene mutado (heterozigose), pode transmitir a mutação para os seus descendentes. Nesse caso os descendentes do sexo masculino possuem 50% de probabilidade de apresentarem hemofilia A (BRASIL, 2015 c; KUMAR; ABBAS, 2016).

Figura – 1: Representação do padrão herança da hemofilia A



Fonte: Artigo científico, Richet Medicina & Diagnóstico

Indivíduos com hemofilia A possuem o tempo de coagulação prolongado e em decorrência da dificuldade de coagulação podem apresentar eventos hemorrágicos de difícil diagnóstico, o que compromete a saúde desse indivíduo. A hemofilia A pode apresentar-se de forma grave, moderada ou leve e isso se deve a mutação que ocorre no braço longo do cromossomo X (porção Xq28) que compreende 186.000 pb (pares de bases) distribuídos entre 26 éxons e 25 íntrons que variam de 69 a 3.106 pb e de 0,2 a 32,4 kb (kilobases, 1.000 pares de bases) (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2013).

A hemofilia A caracteriza-se pela ocorrência de episódios hemorrágicos de intensidade variável (BRASIL, 2018). Hemorragias em diversos tecidos, entre eles: articulações, músculos, estômago e intestino (COLOMBO; JÚNIOR, 2014).

2.3 FISIOPATOLOGIA DA HEMOFILIA

Conforme Brasil (2011) a hemostasia se expressa através do bloqueio ou redução do sangramento pela vasoconstrição por meio de formação de coágulo ou por meios físicos.

A hemostasia é responsável pela redução do fluxo sanguíneo local, em caso de sangramento, enquanto ocorre o reparo da lesão vascular, evitando que ocorra o extravasamento fluido sanguíneo para fora do lúmen vascular (COLOMBO; JÚNIOR, 2014).

O processo hemostático é caracterizado por eventos que ocorrem em sequência. Vasoconstrição reflexa devido a liberação de endotelina, formação do tampão hemostático, que possui como constituintes básicos, plaquetas e fibrina (JANEIRO, 2014; MOLINA, 2013).

A fibrina tem sua produção pelo sistema de coagulação que estimula a ativação de três vias: a via extrínseca (iniciada pelo fator tecidual) a via intrínseca (iniciada pelo contato das plaquetas com o sub endotélio) e a via comum. A ação conjunta do endotélio e do sistema de coagulação, levam a formação do tampão hemostático que inibe o sangramento (JANEIRO, 2014; MOLINA, 2013).

O fator VIII, participa da via intrínseca da cascata da coagulação e é ativado pela trombina, e, em ação conjunta com o fator IX ativado, induz a ativação do fator X que inicia as reações da via comum da cascata da coagulação, finalizando o processo com a formação de fibrina (DERRICKSON; TORTORA, 2017).

O fator VIII é produzido pelas células sinusoidais do fígado e pelas células endoteliais. O fator VIII é encontrado no sangue juntamente com outras proteínas do sistema de coagulação, incluindo o fator de Von Willebrand que age como um carreador do fator VIII (SIMMONS; SNUSTAD, 2013; MEGUMI, 2015).

A trombina e o fator X ativam o fator VIII alterando a sua afinidade pelo fator de Von Willebrand. Em conjunto com os lipídeos de membrana, fator IX e o cálcio, o fator VIII participa da ativação do fator X iniciando assim a via comum da cascata da coagulação (SIMMONS; SNUSTAD, 2013; MEGUMI, 2015).

Em indivíduos não hemofílicos o fator VIII se apresenta em concentração de 1 UI/ml. Em pacientes hemofílicos sua concentração será variável, conforme a gravidade da doença. A concentração na forma mais grave é < 0,01 UI/ml, na forma moderada a concentração varia de < 0,01- 0,05 UI/ml, já na forma branda a concentração varia entre 0,05 a 0,40 UI/ml (HOFFBRAND; MOSS ; PETTIT, 2013).

A diminuição do fator VIII na hemofilia A promove a desestruturação da via extrínseca e comum da cascata de coagulação o que predispõem o indivíduo à manifestação de eventos hemorrágicos (HOFFBRAND; MOSS ; PETTIT, 2013).

Além da hemofilia A deficiência do fator VIII poderá estar associada a doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide (UEDA; PIVETTA ;PAIVA, 2013).

O uso de medicamentos como penicilina ciclofosfamida e ciclosporina pode interferir na atividade pró-coagulante do fator VIII, promovendo o desenvolvimento de hemofilia adquirida relacionada com deficiência na ação do fator VIII (HOFFBRAND; MOSS; PETTIT, 2013; BRASIL, 2015 a).

2.4 OUTRAS COAGULOPATIAS

Na literatura encontramos diversos exemplos de coagulopatias com diferentes etiologias. A hemofilia B, também é uma condição genética, caracterizada por

alterações no fator IX. Cerca de 20% dos pacientes hemofílicos, apresentam a hemofilia do tipo B (BRASIL, 2015 b). Como as hemofilias A e B apresentam sinais e sintomas semelhantes, se faz necessária a dosagem dos fatores VIII e IX respectivamente (SIMMONS; SNUSTAD, 2013; BRASIL, 2017).

Algumas coagulopatias são adquiridas de forma direta ou indireta quando estão relacionadas ao sistema imunológico, podendo variar de um indivíduo para outro, conforme a condição. O sistema imunológico pode não ser capaz de diferenciar as células próprias e suas proteínas e assim agir de forma a eliminá-las, condição que caracteriza uma doença autoimune (KUMAR; ABBAS, 2016). Vale a pena ressaltar que essas manifestações são raras (SIMMONS; SNUSTAD, 2013; BRASIL, 2015 a).

Outra coagulopatia importante é a doença de Von Willebrand, fator que se apresenta de duas formas: associado ao endotélio, onde age como sítio de ligação plaquetária, para a formação do tampão hemostático; e na forma secretada que retarda a degradação do fator VIII (COLOMBO; JÚNIOR, 2014; BRASIL, 2015).

Existem outros tipos de coagulopatias de origem infecciosa, medicamentosa, e decorrente de alterações na medula óssea, como observado nas leucemias e aplasia de medula, entre outras (FILHO, 2013).

2.5 DIAGNÓSTICO DA HEMOFILIA A

A história familiar, quando conhecida, auxilia no diagnóstico da hemofilia A, visto que a doença é hereditária. Entretanto, quando a família não possui o histórico de hemofilia, o diagnóstico inicia-se pela presença das manifestações hemorrágicas de repetição (COLOMBO; JÚNIOR, 2014; BRASIL, 2017).

Os exames laboratoriais de triagem como, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de protrombina parcialmente ativada (PTT) e fibrinogênio auxiliam no diagnóstico da hemofilia A (BRASIL, 2015 a; QUIBASA, 2019).

2.5.1 TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTP)

Para a formação do tampão hemostático é necessária a ação das vias intrínsecas, extrínseca e comum. Sabe-se que o TTP está relacionado à avaliação das vias intrínseca e comum da cascata da coagulação. Através da sua sensibilidade, podemos estabelecer as deficiências de alguns fatores de coagulação como os fatores VIII, IX e XII. Este teste ainda nos possibilita detectar as ausências, moderadas e graves dos seguintes fatores: II, V, X e fibrinogênio (BRASIL, 2013; QUIBASA, 2019). O teste avalia o tempo de coagulação do plasma, na presença de citrato de sódio, após a adição do ácido elágico, como ativador plasmático, fosfolipídeos e cloreto de cálcio (ANALISA, 2019).

De acordo com as bulas apresentadas para TTPa em uma forma geral, os valores de referências se encontram de 30 a 40 segundos, conforme critério médico, onde os sangramentos podem ocorrer acima de 70 segundos. (JUNIOR, 2019)

As condições que podem provocar um alargamento do TTPa são deficiência de fatores da via intrínseca, protrombina, fibrinogênio, Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), Doença de Von Willebrand (JUNIOR, 2019).

2.5.2 TEMPO DE TROMBINA (TP)

O TP constitui em um teste de triagem laboratorial que analisa os níveis dos fatores de coagulação II, V, VII e X da via extrínseca, sabendo que os fatores II, VII e X estão relacionados com a vitamina K-dependentes. TP possui ainda um papel fundamental no controle dos níveis de anticoagulantes orais, monitoramento dos enfermos que estão acometidos com alguma doença envolvendo distúrbios da coagulação (ANALISA, 2019; QUIBASA, 2019).

O TP apresentará variações nos valores na deficiência de fibrinogênio, protrombina, fatores II, V, VII e X. Sabemos que as doenças hepáticas de deficiência de vitamina K e alterações do sistema digestivo poderão elevar o TP (ANALISA, 2019; QUIBASA, 2019).

Já a redução do TP poderá ser ocasionada por terapia hormonal, uso de contraceptivos orais, barbitúricos e também com o uso de suplementos alimentares cuja formulação apresente vitamina K (QUIBASA, 2019).

A tromboplastina pode ser encontrada em tecidos humanos é no interior das plaquetas. Sua ação nos organismos será através dos íons Ca^{++} conversão da protrombina em trombina (SILVA; RIBEIRO NETO, 2015).

A tromboplastina pode variar sua sensibilidade conforme a origem dos tecidos, com isso trazendo variações nas condutas de terapias do paciente (ANALISA, 2019).

A relação normatizada internacional (ISI ou RNI) tem como objetivo a padronização dos valores, com intuito de uniformidade nas terapias das coagulações. Sabendo que o reagente possui uma grande sensibilidade e um valor erroneamente trará um prejuízo ao paciente podendo levar até o óbito (HOFFBRAND; MOSS ; PETTIT, 2013; JANEIRO, 2014).

A partir da uniformidade pela Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a ser orientado aos fabricantes de reagentes de tromboplastinas com registros na OMS. Estes deverão construir uma curva de calibração, onde serão analisadas as atividades das enzimas que tenham partido da diluição seriada no plasma, com valores pré-definidos para a construção da curva. Dando condições de estabelecer através de cálculos o Índice de Sensibilidade Internacional (ISI) assim reduzindo as discrepâncias entre os valores apresentados (BRASIL, 2015 a).

A referência dos ISI será aproximadamente a 1 para ser reagente a tromboplastina. Essa curva terá que ser refeita toda vez que o lote for trocado com valores já pré-definidos e deverá ser implantado o ISI (BRASIL, 2015 a).

O TP com seus valores alterados pode ser uma índice de deficiência no fator da via extrínseca, protrombina ou até mesmo no fibrinogênio, sendo referenciado com valores estimado entre 10 a 14 segundos, e INR nas mesma codição será esperado de 0,8 a 1 (DIAGNÓSTICO, 2020).

Caso a tromboplastina apresente-se em níveis normais e a protrombina alterada poderão resultar em uma deficiência no VII (DIAGNÓSTICO, 2020).

E na hipótese do PTT e TP estarem alterados, sucederá em uma deficiência na via comum nos fatores X, V, II ou I, ou se o PT e PTT estiverem nos parâmetros esperados não terão alterações significativas com a hemofilia A (FILHO; 2013 ; ANALISA, 2019).

2.5.3. FIBRINOGENIO

Entre as proteínas plasmáticas solúveis no sangue temos o fibrinogênio, sua produção e armazenamento ocorre nos hepatócitos, seu tempo de vida é curto com cerca de três dias.

O fibrinogênio é convertido em fibrina ao final da cascata da coagulação. Além de participar da resposta coagulativa, o fibrinogênio também atua nos processos infecciosos e/ou inflamatórios (ALMEIDA; CAMPOS, 2017; QUIBASA, 2019).

Dessa forma o desequilíbrio da cascata da coagulação ocorre quando a tromboplastina se encontra alterada e a protrombina normal. Ambas estão relacionadas à redução do fator VIII, IX, XI e XII sendo que o VIII e IX estão respectivamente ligados à hemofilia A e B (SIMMONS; SNUSTAD, 2013).

Os níveis baixos do fibrinogenio podera ser indicativo de enfermidade provininete de lesões no figado grave,lesoes na medula óssea,complicações obstétricas poderam trazer complemetimentos nos níveis do fibrinogenio (DIAGNÓSTICO, 2020).

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de natureza básica, abordagem qualitativa e quanto aos objetivos é classificada como uma pesquisa exploratória.

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica narrativa sobre a Atenção Farmacêutica ao paciente Hemofílico, em diferentes regiões do Brasil.

Inicialmente foi realizado uma busca de informações nos Manuais de Hemofilia publicados no site do Ministério da Saúde, entre os anos 2010-2019. E também foi utilizada uma busca bibliográfica em sites institucionais de hemocentros do Estado do Rio de Janeiro, Espírito Santo e Minas Gerais. Foi ainda utilizado livros textos fornecidos pelo Hemoes (Hemocentro do Espírito Santo).

Posteriormente foi feita uma busca de artigos em bases de dados do Google acadêmico, LILACS e Scielo, utilizando as seguintes palavras chaves: hemofilia A fator VIII, tratamento e atenção farmacêutica.

Foram incluídos na pesquisa os artigos relacionados com hemofilia A e B, e artigos com casos de Coagulopatias.

Sendo excluídos os artigos de revisão bibliográfica, anteriores o ano de 2010 e relato de caso que continham poucas informações úteis a esta revisão, e também os artigos de língua inglesa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 TRATAMENTO DA HEMOFILIA

A conduta do tratamento pode se dividir em duas modalidades, uma em tratamento episódico por demanda e a outra em tratamento profilático (BRASIL, 2017). Antes da realização de exames médicos, como forma profilática o paciente hemofílico deverá utilizar uma reposição do fator VIII (BRASIL, 2015).

São encontrados os seguintes tipos de produtos contendo fator VIII:

1ª geração / Pureza intermediária: contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série.

2ª geração / Alta pureza: contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia.

3ª geração / Ultra alta pureza: produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes). O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais (BRASIL, 2015).

De acordo com o Ministério da Saúde a cada ano são registrados novos caso de hemofilia A no Brasil, adesão ao tratamento possibilita o paciente a ter uma qualidade de vida o mais próximo da realidade sem a intempéries do seu cotidiano menos sintomas, desconforto nas tarefas diárias, condições de pratica atividades físicas que sem o devidos cuidados e adesão ao tratamento ficar distante da realidade do hemofílico (CASSIS, 2015).

O tratamento da hemofilia A não está limitada somente ao paciente e médico, mas de forma geral todos precisam se envolver. Os familiares e a equipe médica multidisciplinar devem incentivar a superar os desafios que poderão surgir na vida do hemofílico, haverá limitações decorrentes da hemorragia e sua fragilidade no processo de coagulação, podendo ser superado com planejamentos, educações continuadas, controles periódicos e terapias complementares ao tratamento (CASSIS, 2015).

Equipes multidisciplinares são compostas de médico, psicólogo, assistente social, farmacêutico, nutricionista, enfermeiro e técnicos de enfermagem que em conjunto com a família consigam traçar os mecanismos que sejam mais acessíveis ao paciente. Promovendo autonomia ao mesmo, orientando de forma clara os cuidados necessários (CASSIS, 2015; BRASIL, 2017).

A utilização de plasma é mais comum em ocorrências que acontecem em hospitais durante as urgências médicas, como procedimentos cirúrgicos ou até mesmo traumas decorrentes de acidente. Conforme protocolo do Ministério da Saúde voltado aos pacientes acometidos com hemofilia A, deverá ser utilizada a reposição do fator VIII devido sua ação rápida no equilíbrio da cascata de coagulação. (BRASIL, 2017; MEGUMI, 2015).

Para esta disfunção existem tratamentos específicos com a reposição do fator que esteja deficiente no organismo, após a confirmação do diagnóstico. Para acompanhamento existem procedimentos profiláticos que irão ocorrer de acordo com a necessidade de cada paciente e no caso da exposição de procedimentos invasivos será administrada a reposição do fator como forma preventiva a saúde do paciente (GRANOVSKI, 2018).

As coagulopatias possuem tratamentos individualizados, levando em consideração suas particularidades, sendo que a hemofilia A se baseia no tratamento de reposição dos fatores de coagulação (GRANOVSKI, 2018; COLOMBO; JÚNIOR, 2014).

4.2 COMO SÃO OBTIDOS OS FATORES DE COAGULAÇÃO

Há duas formas de obter fatores de coagulação: através de extração de plasma humanos ou por meio técnico de engenharia genética produtos recombinantes (BRASIL,2015).

Os plasmas humanos passam por técnicas e diagnósticos de purificações e inativação para assegurar sua eficácia durante o tratamento. Já os concentrados de recombinação são produzidos através da ciência biológica uma com poder de alta purificação capacidade de produção altamente eficaz de forma que sua ação no organismo dure um tempo, sua potência elevada e baixa ação imunogênica no corpo (FILHO,2013; BRASIL,2015).

Complexo protrombínico, ativado ou não, contendo os fatores II, VII, IX e X. Os fatores de coagulação são classificados como de primeira geração, de segunda geração e até mesmo de terceira geração (MEGUMI, 2015).

O de primeira geração possui albumina como estabilizante, já o de segunda geração não possui á albumina como estabilizante, mas em contrapartida a sucrose e glucose que exercem o papel de estabilizar o fator VIII, dessa forma não possuem proteínas humana e sim de animais na sua formulação (MOLINA, 2013).

Portanto a fator VIII de terceira geração não tem em sua formulação a proteína de origem humana, nem a de origem animal, a mesma é sintética (BRASIL,2015).

Através processo de centrifugação do plasma humano ocorre a separação do sangue total e plasma de doadores assim teremos o produto de interesse o Crioprecipitado. A quantidade obtida do crioprecipitado é de aproximadamente de 80 UI de fator VIII em cada bolsa recebida a pelos hemocentros dos países (MOSS e J. E, 2013; MEGUMI, 2015).

Sabe-se que o fator de von Willebrand (FVW), FXIII e fibrinogênio são encontrados em grade concertação nos crioprecipitado por voltar de 200 a 300 mg de fibrinogênio.

Conforma a RDC nº 23, publicada em 24 de janeiro de 2002 proíbe a utilização do crioprecipitado em tratamento de paciente hemofílico, salvo os casos em que o paciente não reposta aos outros tipos de tratamento ou a falta do fator VIII é que o mesmo tenha rico eminente a vida (BRASIL, 2019).

O Ministério da Saúde utiliza como via de padrão no Brasil, manuais ou diretrizes trazendo as informações tanto para os profissionais da saúde como dos familiares de paciente distúrbio da hemofilia A. com as devidas orientações dos processos de reposição do fator VIII, ou seja, no tratamento da hemofilia A é de forma preventiva (BRASIL, 2015; BRASIL, 2019).

Concentrado deverá se utilizar frente ao episódio ao paciente seja de forma profilática ou emergência com objetivo de sana o problema o tira o paciente de uma condição de rico para a vida (OLIVEIRA; FERREIRA; SOUZA, 2010).

Com base em estudos econômicos e científicos são traçadas diretrizes que possibilitam um tratamento eficaz, porém com baixo custo garantindo assim um acesso para qualquer classe social (SAÚDE, 2015).

A responsabilidade de adquirir insumo para o tratamento é do Ministério da Saúde, que realiza a distribuição dos hemoderivados para todo o país, com direcionamento aos hemocentros de cada estado do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo estes são

os responsáveis pelos cadastros, acompanhamento do tratamento e levantamento de dados epidemiológicos (COLOMBO; JÚNIOR, 2014).

As doses de reposição dos fatores de coagulação são calculadas conforme os valores da atividade plasmática, levando em consideração a gravidade do sangramento, peso em que se encontra o paciente (este sendo calculado em quilograma), e para o cálculo do fator VIII, leva-se em consideração parâmetros internacionais onde uma unidade do fator eleva em 2% sua atividade, enquanto uma unidade do fator IX é capaz de aumentar em 1% de sua atividade (SAÚDE, 2017).

A necessidade de uma nova dosagem dependerá da resposta do organismo frente ao tratamento com o fator VIII, que pode ser inoculado entre 8 - 12 horas. Já para o cálculo da dose do fator VIII(UI), considera-se o peso em Kg do paciente x atividade esperada do fator (COLOMBO; JÚNIOR, 2014; FILHO, 2013).

As atividades dos fatores são necessárias para o controle de hemorragia, de acordo com a localidade da lesão, caracteriza a gravidade do sangramento e a existência do processo inflamatório associado (OLIVEIRA, FERREIRA; SOUZA, 2010).

Já os episódios de sangramento da mucosa, gengivorragia, hemorragia digestiva e hiperpolimenorréia, podem ser tratados com reposição do fator VIII, em combinação com os antifibrinolíticos, existem possibilidade de ser efetuada a prescrição isoladamente nos casos leves(BRASIL, 2015).

Exceção deve ser feita aos casos de hematúria, quando o uso dessa medicação é contraindicado. Os antifibrinolíticos frequentemente utilizados são o ácido epsilon-aminocapróico de 50 a 60mg/kg via oral, caso seja inoculado por via endovenosa terá em um período 6 horas, o ácido tranexâmico ser for usado por via oral deverá ser uma dosagem de 20mg/Kg, caso seja por via endovenosa será 10mg/kg a cada 8 horas (OLIVEIRA, FERREIRA; SOUZA, 2010; JANEIRO, 2014).

O acetato de desmopressina (DDAVP) é uma droga sintética, análoga da vasopressina, que produz um aumento transitório do fator VIII e do fator de von Willebrand, por estimular a secreção dessas proteínas, estocadas nas células endoteliais. Pode ser usada na hemofilia A após a realização de testes laboratoriais específicos, e concluindo que não se trata de um caso grave, e sim leve ou moderado será administrado ao paciente uma dosagem de 0,3 ug de DDAVP comparado ao peso do paciente com referência ao kg (não podendo ultrapassar 20ug), com um volume de 50 - 100ml de salina 0,9%, sendo administrado no período de 30 minutos através de administração venosa. Conforme necessidade do paciente poderá ser repetida a cada 8 horas.(SCIENCE AB, 2010; MEGUMI, 2015).

Não se sabe ainda bem sobre o mecanismo de ação da DDAVP, no entanto existem comprovações sobre os seus efeitos hemostáticos que se relacionam com o aumento dos níveis plasmáticos do fator VIII encontrado nas paredes vasculares. Um dos resultados podem ser o aumento dos níveis plasmáticos de Von Hildebrando nos reservatórios das células endoteliais nas paredes vasculares e grânulos plaquetários, também pode ocorrer o aumento dos níveis plasmáticos do ativador tissular do plasminogênio que é liberado através das células endoteliais da parede vascular, ocasionando o aumento da atividade plaquetária (HALL; CLIFTON, 2011; SAÚDE, 2013).

Após as primeiras doses de DDAVP pode ser utilizada a taquifilaxia, com objetivo de reduzir a resposta, para a avaliação da hemostasia utiliza-se exames laboratoriais para diagnóstico, podendo ser solicitado hemograma, urina, função renal e outros a depender das hipóteses realizadas para cada situação clínica (SCIENCE AB, 2010; SAÚDE, 2018).

4.3 A IMPORTANCIA DO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DO PACIENTE HEMOFILICO

A cada ano tem aumentado os registros de casos de pacientes cadastrados, levando uma maior adesão do tratamento disponibilizado pelos estados com suporte financeiro pelo Ministério da Saúde. Conseqüentemente ocorre uma uniformização do cadastro, resultando em uma aproximação entre os estados e o Ministério da Saúde, onde ambos possuem a mesma finalidade de incentivar os pacientes na adesão ao tratamento. Para auxiliar neste mecanismo que são executados pelos profissionais da saúde, os mesmos estão se capacitando em busca de novos conhecimentos (BRASIL,2018).

O farmacêutico tem um papel fundamental na terapia do paciente através da orientação com o transporte e armazenamentos das medicações, orientações em relação as interações e racões dos farmacos seja com o alimentos ou entres os próprios farmacos,no caso doenças crônicas exemplo da hemofilia Esse acompanhamento deverá ocorrer por toda a vida do paciente. A equipe de multidisciplinar ser torna seu maior aliado no tratamento é sua adesão(PRATA; CUNHA; PEREIRA; NICHATA, 2012).

Em busca de novas modalidade e alternativa para o tratamento da hemofilia A, aumenta a adesão ao tratamento, a distancia entre o paciente é sua adesão é a falta de conhecimento.

O farmaceutico participa de avaliação de prescrições, posologia dos fármacos que serão utilizados durante o tratamento e aconselhamento a respeito dos exames que serão realizados. Se ocorrer necessidade até mesmo na intervenção nos procedimentos (PRATA, CUNHA, *et al.*, 2012).

Sabe-se que alguns fármacos em sua atividade podem potencializar ou inibir o mecanismo na cascata da coagulação, desencadeando uma hemorragia que pode vir a ser interna ou externa (MOLINA, 2013).

O hemofílico deve ter prudência ao realizar atividades domésticas, no intuito de prevenir acidentes e antes de utilizar alguns tipos de medicamentos, principalmente os que podem ter finalidade coagulativa (aspirina, heparina, varfarina), os anti-inflamatórios não esteroidais (tylenol e ibuprofeno) ou até mesmo na realização de procedimentos médicos, como a extração de dentes, cirurgias ou outras práticas invasivas, pois se sabe que o sangramento poderá acarretar em hemorragia grave devido à deficiência do fator VIII no organismo (HALL; CLIFTON, 2011).

Conforme relatado por Filho (2017) após lesão vascular são desencadeados os mecanismos relacionados a coagulação do sangue é quando a parede do vaso

sanguíneo se encontra lesada. Logo se inicia um processo denominado hemostasia, que tem por função impedir a perda de sangue (HEMORIO, 2014).

Esta ação ocorre através de reações bioquímicas e interações de proteínas que são capazes de neutralizar a perda do sangue, para que isto ocorra existe a interação dos fatores de coagulação, das células, é das plaquetas, que tem por objetivo final do tampão plaquetários, formação de coágulo no local lesionado rede de fibrina primária (BRAIL,2016).

Uma falha no processo de hemostasia compromete toda a estrutura da coagulação, que possui diversos mecanismos envolvidos para o reparo da lesão, reconstrução vascular, formação de tampão de plaquetas, formação de coagulo sanguíneo e crescimento de tecido fibroso no local do coagulo, para fechamento da lesão ou orifício do vaso (DERRICKSON e TORTORA, 2017)

4.4 LOCAL DE REFERÊNCIA DE HEMOFILIA A NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

O hemocentro do estado do Espírito Santos junto com a Secretaria da Saúde tem sucessivamente realizado campanhas, palestras e até mesmo orientações com psicólogos e assistentes sociais, com o objetivo de aumentar a adesão ao tratamento da hemofilia A. O intuito é fornecer aos pacientes uma maior qualidade de vida, o mais próximo possível da normalidade. Orientações aos pacientes como e onde realizar os exames de forma correta, o uso racional dos medicamentos (BRASIL,2016; BIPARTITE, 2019).

Em caso de intercorrências graves com crianças antes do final do diagnóstico, o local de referência é o Hospital Estadual Infantil de Vitória, que por sua vez direcionará as amostras de sangue para o Hemoes, onde ocorrerão os diagnósticos. O hemocentro disponibilizará o fator VIII para hospital para conter o episódio de hemorragia. O farmacêutico deverá se encarregar de acompanhar a terapia e adesão ao tratamento e fazer a devida notificação ao Ministério da Saúde (BIPARTITE, 2019).

No caso de pacientes que habitam distantes de hospitais, estes receberão juntamente com sua família as devidas orientações a respeito do armazenamento e aplicação do fator anti-hemofílico. Pois no caso de ocorrência de qualquer necessidade em possíveis episódios hemorrágicos tenham condições de auxiliar o paciente até a chegada no hospital (Almeida; Campos; Dewulf; Almeida Junior; Cascão, 2017; BIPARTITE, 2019).

Estudos científicos de mostram que o uso do fator VIII de forma preventiva melhora a qualidade de vida do paciente hemofílico terá sua vida o mais próximo da normalidade, o controle dos níveis dos fatores de coagulação no organismo é sua reposição é essencial para uma vida melhor ao hemofílico (BRASIL, 2018).

De acordo com a Secretaria da Saúde do estado do Espirito Santo existem 2 terços dos hemofílicos com histórico familiar. A doença hereditária da hemofilia A, geralmente se manifesta ainda no primeiro dia de vida ou na infância. Portanto os pais e profissionais da saúde devem ficar atentos ao aparecimento de manchas roxas pelo corpo e sangramentos espontâneos (BIPARTITE, 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente o tratamento da hemofilia A é feito através de fatores de coagulação de forma profilática sendo o fator VIII o mais utilizado no tratamento devido baixo custo e melhor eficácia nas respostas tanto na profilática com em caso de urgência.

Entres as drogas sintéticas podemos citar o acetato de desmopressina que é uma droga sintética, análoga da vasopressina, que produz um aumento transitório do fator VIII contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A pesquisa mostrou a importância do farmacêutico no tratamento do paciente hemofílico sendo responsável no cálculo da dose do fator VIII que será administrado no paciente, orientando a família no caso de possível intercorrência, avaliando possível interações com outros medicamentos.

O farmacêutico participa ainda da logística de transporte e armazenamento do fator VIII e outros fármaco e treina a sua equipe funcionários não só atender a paciente e familiares, mas manipulação dos fármacos e derivados.

O trabalho também mostrou que existem poucas informações sobre o tratamento do paciente hemofílico e muitas dessas informações ficam restritas aos hemocentros.

REFERENCIAS

BIPARTITE, C. I. GOVERNO DO ESTADO DO ESPIRITO SANTO. Secretaria do Estado Saúde do Espírito Santo (SESA), 22 out. 2019. Disponível em: <<https://saude.es.gov.br/Not%C3%ADcia/hemoes-e-centro-de-referencia-para-tratamento-de-hemofilia>>. Acesso em: 02 julho 2019.

BRASIL. Manual de reabilitação na Hemofilia A. Editora Ministério da Saúde, Brasília, p. 68, 2011. ISSN ISBN 978-85-334-1790-8. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/>>. Acesso em: 15 março 2019.

BRASIL. Tratamento Profilático em Paciente com Hemofilia Grave. Ministério da Saúde, RIO DE JANEIRO, p. 10, 2 abril 2013. ISSN 987852521642-5. Disponível em: <www.bvsalud.org.br>. Acesso em: 1 julho 2019.

BRASIL. Manual de Hemofilia. Biblioteca Virtual em Saúde, Brasília, p. 82, 5 março 2015 a. ISSN ISBN 978-85-334-2282-7. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/>>. Acesso em: 22 Maio 2019.

BRASIL. Perfil das coagulopatias hereditás no Brasil ano 2014. Editora Ministério da Saúde, Brasília, p. 62, 2015 b. ISSN ISBN 978-85-334-2504-0. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

BRASIL. Imunotolerância protocolo de uso indução de imunoterância para pacientes com hemofilia a inibidor. Editora Ministério da Saúde, BRÉSÍLIA, p. 75, 2015 c. ISSN ISBN 978-85-334-2285-8. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 2 abril 2019.

BRASIL. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2015. Editora Ministério da Saúde, Brasília, p. 68, 2017. ISSN ISBN 978-85-334-2504-0. Disponível em: <www.saude.gov.br>. Acesso em: 05 março 2019.

CÂNDIDO, M. L. D. A. Impactos socioeconômicos da prática clínica farmacêutica. seer.umc.br, p. 1-15, 2020. Disponível em: <<http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/1067/778>>. Acesso em: 15 julho 2020.

COLOMBO, R. T.; JÚNIOR, G.. Conselho federal de farmácia-CFF. REVISTA.CFF.ORG.BR, 2014. ISSN 2318-9312/0104-0219. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma>>. Acesso em: 22 maio 2019.

DERRICKSON, B.; TORTORA, G. J. Humano fundamentos de anatomia e fisiologia. 10. ed. Porto Alegre: ARTMED, v. II, 2017.

DIAGNÓSTICO, L. <https://labtest.com.br>. LABTEST Diagnóstico, 23 out. 2020. Disponível em: <<https://labtest.com.br/>>. Acesso em: 23 junho 2020.

DIAGNÓSTICO, R. M. E. richet.com.br. Richet Medicina & Diagnóstico, 4 nov. 2020. Disponível em: <<https://www.richet.com.br/institucional/o-richet/>>. Acesso em: 21 junho 2020.

FILHO, G. B. BOGLIOLO PATOLOGIA GERAL. 5. ed. RIO DE JANEIRO: GUANABARA KOOGAN, v. 1, 2013. Acesso em: 12 mar. 2019.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H.; PETTIT, J. E. Fundamentos em hematologia. 6. ed. PORTO ALEGRE: ArtMed, 2013. 454 p. Acesso em: fevereiro 2019.

JANEIRO, H. D. R. D. HEMOCENTRO. HEMOCENTRO DO RIO DE JANEIRO, RIO DE JANEIRO, p. 12, 2014. Disponível em: <[http://www.hemorio.rj.gov.br/aceso05/03/2019 as 14:25](http://www.hemorio.rj.gov.br/aceso05/03/2019%20as%2014%3A25)>. Acesso em: 18 março 2019.

JUNIOR, V. A. linkedin. BIOCLIN, 22 out. 2019. Disponível em: <https://br.linkedin.com/company/bioclin?trk=public_profile_topcard-current-company>. Acesso em: 25 Outubro 2019.

KUMAR, et al. PATOLOGIA BASES PATOLÓGICAS DAS DOENÇAS. Tradução de Robbins and Cotran Robbins. 8º. ed. Rio de Janeiro – RJ: ELSEVIER, v. 1, 2016. Disponível em: <<https://farmatecaunicatolica.files.wordpress.com/2017/12/robbins-cotran-patologia-bases-patolc3b3gicas-das-doenc3a7as-8ed.pdf>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

LUPPI, R. ANALISA. Gold Analisa Diagnóstica Ltda, 22 out. 2020. Disponível em: <http://www.goldanalisa.com.br/arquivos/%7B9E3EBD9D-05CE-48A7-81DF-BD1557B95003%7D_cefalina_tpa.PDF>. Acesso em: 22 agosto 2019.

- MEGUMI, E. S. Hmobras. HEMOBRAS.GOV.BR, 2015. Disponível em: <<https://www.hemobras.gov.br/>>. Acesso em: 1 junho 2019.
- MOLINA, E. D. S. Avaliação de indução de resposta imunológica ao fator VIII da coagulação hemumano recombinante no modelo murino de hemofilia A. Conitec, São Paulo, p. 84, 7 set. 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Alfaefmoroctocogue_HemofiliaA.pdf>. Acesso em: 10 maio 2020.
- OLIVEIRA, L. M. S.; FERREIRA, C. N.; SOUZA, M. O. ABHH.ORG.BR. Associação Brasileira Hematologia e Terapia Brasileira, 2010. Disponível em: <<http://www.abhh.org.br/>>. Acesso em: 01 junho 2019.
- PIO, F.; OLIVEIRA, C.; REZENDE, Scientifie Electronie Library Online. Scielo.br, SÃO PAULO, p. 7, 2 set. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v55n2/29.pdf>>. Acesso em: 2 junho 2019.
- PRATA, B. D. A. et al. Atenção farmacêutica da assistência lições aprendidas na promoção da adesão de usuários aos cuidados terapêuticos nas condições crônicas. Portal Regional da BVS, SÃO PAULO, p. 5, 12 mar. 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=757691&indexSearch=ID>>. Acesso em: 22 agosto 2020.
- PRATA, P. B. D. A. et al. Atenção farmacêutica e a humanização da assistência: lições aprendidas na promoção da adesão de usuários aos cuidados terapêuticos nas condições crônicas. bases.bireme.br, 03 set. 2012. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/>>. Acesso em: 3 Setembro 2020.
- SILVA, A. M.; RIBEIRO NETO, Hematologia Métodos e Intrepretação. 6^o. ed. São Paulo: Roca Ltda, v. VI, 2015. Acesso em: 15 out. 2019.
- SIMMONS, M. J.; SNUSTAD, P. FUNDAMENTOS DE GENÉTICA. 6. ed. RIO DE JANEIRO: GUANABARA KOOGAN, v. VI, 2013. Acesso em: 11 out. 2019.
- UEDA, M.; PIVETTA, ; PAIVA, S. Hemofilia A adquirida. ABRAPEM Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia, Paraná, p. 3, 30 abr. 2013. Disponível em: <<https://abrapphem.org.br/a-hemofilia/hemofilia-adquirida/>>. Acesso em: 8 outubro 2019.