

## **Efeito do exercício terapêutico sobre o estado funcional de pessoas com hemofilia. Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.**

Karla Alessandra Ramos <sup>1</sup>; Dr Rodrigo da Rosa Iop<sup>2</sup> (orientador)

### **RESUMO:**

A hemofilia é um distúrbio hemorrágico congênito ligado ao cromossomo X causado por uma deficiência do fator de coagulação VIII (na hemofilia A) ou do fator IX (na hemofilia B) (1). Em decorrência dessa deficiência as pessoas com hemofilia apresentam sangramento articular repetitivo, que geralmente acarretam em diminuição da amplitude de movimento e força muscular, alterações proprioceptivas, dor crônica e alterações biomecânicas, axiais, deformidade articular e comprometimento funcional (5,6). O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente as evidências sobre exercício terapêutico no estado funcional de pessoas com hemofilia, através de busca de estudos em bases de dados. Certos estudos apresentaram melhora significativa em intervenções com utilização de terapia manual, kinesiologia e programas de exercícios supervisionados. Portanto, foi possível observar que eles promovem auxílio na melhora do estado funcional dessa população.

### **INTRODUÇÃO:**

A hemofilia é um distúrbio hemorrágico congênito ligado ao cromossomo X causado por uma deficiência do fator de coagulação VIII (na hemofilia A) ou do fator IX (na hemofilia B). A deficiência é o resultado de mutações dos respectivos genes do fator de coagulação (1).

A hemofilia tem uma frequência estimada de aproximadamente 1 em 10.000 nascimentos (1, 2). A forma mais comum é a deficiência do fator VIII, ou hemofilia A, que compreende aproximadamente 80% dos casos. A deficiência do fator IX, ou hemofilia B, compreende aproximadamente 20% dos casos (3).



A deficiência do fator de coagulação resulta em formação prejudicada de trombos, deixando os pacientes propensos a sangramentos espontâneos recorrentes, com 70-80% dos sangramentos ocorrendo nas articulações e 10-20% dos sangramentos ocorrendo nos músculos (1).

A gravidade da hemofilia é classificada de acordo com a quantidade de fator de coagulação funcional circulante: pacientes com <1% têm doença grave, aqueles com 1-5% são moderados e aqueles com >5% são classificados como leves. Pacientes com hemofilia grave apresentam episódios frequentes de sangramento espontâneo, em contraste com aqueles com hemofilia moderada e leve, nos quais geralmente é necessário trauma ou cirurgia para provocar hemorragia (4).

Embora o sangramento possa ocorrer em quase qualquer local, a hemartrose (sangramento intra-articular) é a manifestação clínica mais comum, sendo os tornozelos, joelhos e cotovelos os mais afetados (4). O sangramento articular repetido leva a sinovite crônica (inflamação da articulação) e artropatia, um processo de degeneração articular. Essa lesão geralmente apresenta diminuição da amplitude de movimento e força muscular, alterações proprioceptivas, dor crônica e alterações biomecânicas, axiais, deformidade articular e comprometimento funcional (5,6).

Além de seu ônus clínico para o paciente, a condição também representa um ônus econômico significativo para os prestadores de saúde, pacientes, cuidadores e a sociedade. A hemofilia está associada a custos diretos impressionantes de hospitalizações, consultas ambulatoriais e tratamentos medicamentosos, bem como altos custos indiretos de produtividade diminuída no trabalho e absenteísmo no trabalho e na escola. Além disso, a hemofilia incorre em enormes custos intangíveis, incluindo redução da qualidade de vida, dor e sofrimento e o custo emocional e físico do paciente e dos cuidadores (7).

Por tanto, para ajudar a avançar no conhecimento disponível sobre hemofilia e exercício terapêutico, o objetivo deste estudo é revisar



sistematicamente as evidências sobre exercício terapêutico no estado funcional de pessoas com hemofilia.

### **PALAVRAS-CHAVE:**

Hemofilia, Estado Funcional, Exercício.

### **MÉTODO:**

Para esta revisão foram incluídos estudos clínicos randomizados, que abordarem a temática hemofilia, estado funcional e exercício terapêutico, indexados nas bases de dados selecionadas previamente, com resumos disponíveis e que forem acessados na íntegra pelo meio on-line sem restrição de ano e de idioma.

Foram selecionadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line) via Pubmed, Web of Science e a PEDro. A estratégia de busca incluirá os descritores propostos no Medical Subject Headings (MeSH) relacionados a população: ("Hemophilia A"[Mesh] AND "Hemophilia B"[Mesh]) AND "Functional Status"[Mesh] OR Status, Functional OR Functional Independence OR Independence, Functional OR Functional Dependence AND "Exercise Therapy"[Mesh] OR Remedial Exercise OR Exercise, Remedial OR Exercises, Remedial OR Remedial Exercises OR Therapy, Exercise OR Exercise Therapies OR Therapies, Exercise OR Rehabilitation Exercise OR Exercise, Rehabilitation OR Exercises, Rehabilitation OR Rehabilitation Exercises.

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados foram avaliados por dois autores deste trabalho, de forma independente, bem como na avaliação dos artigos completos, e será realizada as seleções, de acordo com os critérios de elegibilidade pré-especificados. As discordâncias serão resolvidas por consenso entre os revisores.

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos incluídos: identificação da publicação (primeiro autor e ano da publicação), local da



realização do estudo (país), tamanho da amostra, características dos participantes (sexo, média de idade, tipo de hemofilia, média da duração da doença, gravidade da doença), instrumento para avaliar o estado funcional, características da intervenção, principais resultados.

### **RESULTADOS E DISCUSSÕES:**

A busca nas bases de dados identificou 110 estudos, dos quais 05 estudos foram excluídos por apresentarem duplicata identificados de forma manual. Com base na leitura do título e dos resumos, foram excluídos 54 estudos, resultando 56 estudos para análise detalhada. Desses, 06 estudos estavam indisponíveis e após a leitura dos estudos na íntegra, foram excluídos 39 estudos por não contemplar os critérios de inclusão, restando 06 artigos incluídos nesta revisão.



Tabela 1 – Descrição dos estudos incluídos

Autor do artigo, ano	País	Nº de Participantes GE (n) GC (n)	Sexo	Idade média e (DP)	Tipo de Hemofilia	Duração da Doença (anos)	Gravidade da doença	Instrumento utilizado para estado funcional	Tipo de exercício	Resultado referente ao estado funcional
1 TAT, AM. 2021	Turquia	GE (9) x GC (8)	NC	GE: 21 ± 9.5; GC: 26.5 ± 7.75	GE: 77.7% (HA); 22.3% (HB)  GC: 100% (HA)	NC	Grave/Leve GE: 100% (Grave); GC: 87.5% (Grave); 12.5% (Leve)	● Questionário Q-DASH	GE: Terapia manual, exercícios de alongamentos e exercícios de fortalecimento	O GE apresentou diferença significativa no estado funcional (Q-DASH) em comparação ao GC (p=0,04).

											mento supervisi onados; GC: exercício s de aquecim ento e exercício s de fortaleci mento em casa.
2	Necati Muhamm ed Tat; Filiz Can, 2021	Turqui a	CG (9) x GE (8)	NC	GE:24.5 ± 9 GC:27 ± 11	NC	GE: 7 ± 5.75 x GC: 8 ± 3.5 x	NC	● Funct ional Reach (FR); ● Time d Up-Go	GE: Terapia manual com técnicas de	Houve melhora significativa no FTSTS em ambos os grupos (p <



										(TUG); <ul style="list-style-type: none"> <li>● Teste de Sentar-Levantar Cinco Vezes (FTSTS);</li> <li>● Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH)</li> </ul>	liberação miofascial e técnicas de mobilização de Kaltenborn (grau I-II); GC: Exercícios de ADM ativa, alongamento passivo, resistência	0,05); O GE apresentou diferença significativa no FISH ( $p < 0,05$ ).
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--



											progressiva, sustentação de peso e postura	
3	Carlos Cruz-Montecinos, 2023	Estados Unidos da América	GE (10) x GC (10)	GE: 36, 3 ± 10, 5; GC: 39, 1 ± 8,4	GE: 10 (HA); GC: 8 (HA); (HB);	GE = 10 (HA) 0 (HB); GC = 8 (HA) 2 (HB)	NC	GE: 9 (Grave); 1 (Leve) GC: 8 (Grave); 1 (Moderado); 1 (Leve)	● Haemophilia Activities List (HAL)	GE: Exercícios, de força muscular; GC: Atividades diárias habituais.	HAL total foi significante nos GE (p=0.033), não acusou diferença entre os grupos. O HAL apresentou diferença significativa	







											membros inferiores no GE (p=0,006) e entre os grupos (p=0,006).
4	Joaquín Calatayud, 2020	Dinâmica	GE (10) x GC (10)	NC	GE: 36,3 ± 10,5; GC: 39,1 ± 8,4	GE = 10 (HA); GC = 8 (HA); 2 (HB)	NC	(grave/moderado/leve) GE: 9 (Grave); 1 (Leve) GC = 8 (Grave); 1 (Moderado); 1 (Leve)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Timed Up and Go (TUG);</li> <li>● Teste de sentar/levantar</li> </ul>	GE: Exercício de força muscular; GC: Atividades diárias habituais	Os testes TUG (p=0,00) e teste de sentar-levantar (p<0,0001) apresentaram diferença GE.. Quando comparado com o GC apresentaram significância



											(p=0,009 e p=0.006)
5	Alshimaa R Azab, 2020	Arabia Saudita	GE (15) x GC (15) x GP (15)	NC	GE: 11.80 ± 0.94; GC: 12.13 ± 0.83; GP: 11.33 ± 1.32	HA = 100%	NC	Moderada = 100%	● Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)	GC = realizava um programa de exercício s. GE = realizava um programa de exercício s e aplicação de kinesiologia	No GE o TUG apresentou diferença significativa (p=0,002); O TUG apresentou diferença significativa entre os grupos (p=0,048). O GE apresentou diferença significativa em relação ao



										taping. GP = realizava um program a de exercício s e kinesio taping placebo.	GC (p=0,039), mas não o GP (p=0,58).
6	Eid MA, 2014	Egito	GE (15) x GC (15)	NC	GE:12 ± 1.36; GC: 12.13 ± 1.35	HA = 100%	NC	Moderada = 100%	● Teste de caminha da de 6 minutos (TC6M)	GE: exercício s + bicicleta ergométr ica + exercício de	Não houve diferença significativa entre GC e GE. Houve diferença significativa



											resistência GC: Programa de exercícios	intra-grupo ( $p=0,0001$ ).
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--------------------------------

## DISCUSSÃO

Foram incluídos 6 estudos, que representaram 149 homens com hemofilia A e B, sendo estes com severidade grave (33), moderada (76) e leve (3) e não consta (37), com idade variando de 10 a 47 anos. A duração dos estudos foi de 5 a 12 semanas. As intervenções de exercícios variaram muito e incluíram técnicas de terapia manual (liberação miofascial, técnica de mobilização de Kaltenborn, Mulligan e relaxamento), kinesio taping, alongamentos (ativos e/ou passivos), exercícios de ADM, exercícios de fortalecimento (supervisionados e não supervisionados), exercícios de propriocepção e exercícios aeróbicos (bicicleta ergométrica, esteira, caminhada e simulador de degraus).

As escalas de avaliação funcional utilizadas nos estudos foram Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), The Timed Up and Go (TUG), Teste de sentar/levantar, Teste de caminhada de 2 minutos (2MWT), Teste de sentar-levantar cinco vezes (FTSTS), Functional Reach (FR), Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH) e Haemophilia Activities List (HAL), sendo



escalas específicas para hemofilia apenas as duas últimas. Apresentando ou não significância estatística nos resultados dos estudos.

O estudo de TAT et al (2021) (11) apresentou alta significância em relação ao Q-DASH no GE quando comparado o pré e pós tratamento e também apresentou significância na comparação entre os grupos. Outro estudo de TAT et al (2021) (12) apresentou significância quando comparado o pré e pós tratamento, no FR e no FTSTS em ambos os grupos e no FISH no GE, enquanto na comparação entre os grupos, o FR e o HJHS apresentaram significância. Os estudos citados utilizaram técnicas de terapia manual e programas de exercícios supervisionados voltados para ADM, alongamento e força muscular para o GE e programas de exercícios para realizar em casa para o GC, sendo iguais os programas de exercícios entre os grupos.

O estudo de Cruz-Montecinos et al (2023) (13) utilizando o questionário HAL, apresentou aumento significativo favorecendo a intervenção quando abordado as atividades de lazer e esportes, e apresentou aumento da pontuação no GE em relação ao GC nas habilidades funcionais percebidas (como deitar, sentar, ajoelhar e ficar em pé) e atividades complexas dos membros inferiores (como caminhar curtas e longas distâncias, caminhar em superfícies macias e irregulares, subir escadas, correr e saltos). A intervenção utilizada no GE consistia em um programa de treinamento supervisionado em grupo com oito exercícios, especialmente focado no aumento da força muscular nas articulações do joelho, cotovelo e tornozelo.

O estudo de Joaquín Calatayud (2020) (14) mostrou resultados significantes no TUG e no Teste de Sentar e Levantar no GE, quando comparado individualmente os grupos e também na comparação entre os grupos, utilizando com o GE um programa de treinamento em grupo focado no aumento da força muscular nas articulações do joelho, cotovelo e tornozelo.

O estudo de A.R. Azab et al (2020) (15) avaliou o TC6M apresentando significância no pré e pós tratamento do GE e entre os grupos GE e GC, a intervenção do GE abrangia um programa de exercícios com duração de 30 minutos e aplicação de kinesiologia



taping. O estudo de M.A. Eid et al (2014) (16) também avaliou o TC6M apresentando significância em ambos os grupos quando comparado o pré e pós tratamento em cada grupo, ambos os grupos realizaram um programa de exercícios e adicionado ao GE realização de bicicleta ergométrica e exercícios de resistência.

Desses estudos, apenas dois (12, 13) utilizaram as escalas específicas de avaliação, tendo os outros quatro (11, 14, 15, 16) utilizado escalas genéricas de avaliação da funcionalidade.

Em relação à contribuição dos exercícios terapêuticos, estudos (17, 19), incluindo uma revisão cochrane (18), apontam que há pouca confiabilidade nos resultados obtidos pela pequena amostragem de participantes nos estudos, eles apresentam resultados com melhora em relação a funcionalidade quando utilizado exercícios como caminhada em esteira, exercícios de sustentação parcial de peso, exercícios domiciliares, assim como outros não abordados nesta revisão como a hidroterapia. Quando abordada a terapia manual, por si só não apresenta resultados positivos na função, mas quando utilizada em conjunto com outras abordagens destoa dos achados.

Os exercícios terapêuticos auxiliam na melhora da função articular, no fortalecimento dos músculos e na qualidade de vida em geral, contudo

não é possível certificar se as intervenções são seguras para todas as pessoas com hemofilia grave, portanto deve haver cautela ao prescrever exercícios (18).

## **CONCLUSÕES:**

A partir dos estudos encontrados que abordam o exercício terapêutico em pessoas com hemofilia, foi possível observar que eles promovem auxílio na melhora do estado funcional dessa população. Entretanto, a amostragem dos estudos é pequena devido a



hemofilia ser uma doença rara, então a prescrição dos exercícios terapêuticos deve ser cuidadosa e alinhada conforme as características do paciente.

## REFERÊNCIAS:

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):e1-47
2. Schulman S. Mild hemophilia. In: Schulman S, editor. Treatment of Hemophilia Monographs No. 41, December 2006. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2006.
3. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2009. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2011. Available from:  
[http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009\\_Global\\_Survey\\_Report.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Statistics/2009_Global_Survey_Report.pdf)
4. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. Br J Haematol. 2007 Mar;136(6):777-87.





5. Hashem F, Stephensen D, Drechsler WI, Bladen M, Carroll L, Tracy PH, Saloniki EC. Muscle strengthening intervention for boys with haemophilia: Developing and evaluating a best-practice exercise programme with boys, families and health-care professionals. *Health Expect.* 2020 Oct;23(5):1350-1361
6. Cuesta-Barriuso R, Gómez-Conesa A, López-Pina JA. Manual and educational therapy in the treatment of hemophilic arthropathy of the elbow: a randomized pilot study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 3;13(1):151
- 7 Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care.* 2016 Apr;22(5 Suppl):s126-33. PMID: 27266809. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 3;13(1):151
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
9. Matlary, Ruth Elise D. ;Grinda, Nathalie ;Sayers, Fionnuala ;Versloot, Olav ;McLaughlin, Paul ;Eahad Physiotherapists Committee. Promoting physical activity for people with haemophilia in the age of new treatments 2022
10. Harris S, Boggio LN. Exercise may decrease further destruction in the adult haemophilic joint. *Haemophilia.* 2006 May;12(3):237-40



11. Tat, A. M., Can, F., Tat, N. M., Sasmaz, H. I., & Antmen, A. B. (2021). The effects of manual therapy and exercises on pain, muscle strength, joint health, functionality and quality of life in haemophilic arthropathy of the elbow joint: A randomized controlled pilot study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 27(3), e376–e384.
12. Tat, N. M., et al. The effects of manual therapy on musculoskeletal system, functional level, joint health and kinesiophobia in young adults with severe haemophilia: A randomized pilot study. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 2021 Mar;27(2), e230-e238.
13. Cruz-Montecinos C, Pérez-Alenda S, Casaña J, Carrasco JJ, Andersen LL, López-Bueno R, Nuñez-Cortés R, Bonanad S, Querol F, Calatayud J. Effectiveness of progressive moderate-vigorous intensity elastic resistance training on quality of life and perceived functional abilities in people with hemophilia: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2023 Mar;110(3):253-261.
14. Calatayud J, Pérez-Alenda S, Carrasco JJ, Cruz-Montecinos C, Andersen LL, Bonanad S, Querol F, Megías-Vericat JE, Casaña J. Safety and Effectiveness of Progressive Moderate-to-Vigorous Intensity Elastic Resistance Training on Physical Function and Pain in People With Hemophilia. *Phys Ther*. 2020 Aug 31;100(9):1632-1644.
15. Azab AR, Elnaggar RK, Diab RH, Moawd SA. Therapeutic value of kinesio taping in reducing lower back pain and improving back muscle endurance in adolescents with hemophilia. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Jun 1;20(2):256-264.



16. Mohamed A. Eid, Marwa M. Ibrahim, Sobhy M. Aly. Effect of resistance and aerobic exercises on bone mineral density, muscle strength and functional ability in children with hemophilia. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* (2014) 15, 139–147.
17. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018 Jul 2;9(8):227-237.
18. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 19;12(12):CD011180.
19. Schäfer GS, Valderramas S, Gomes AR, Budib MB, Wolff ÁL, Ramos AA. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016 May;22(3):e119-29.

## **FOMENTO**

O trabalho teve a concessão de Bolsa pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

