

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
BIOMEDICINA**

CLARA LETÍCIA JUSTINO

**HEMOFILIA: O diagnóstico em face da profilaxia em
pacientes Hemofílicos**

PATOS DE MINAS - MG

2015

CLARA LETÍCIA JUSTINO

**HEMOFILIA: O diagnóstico em face da profilaxia em
pacientes Hemofílicos**

Artigo apresentado à Faculdade de Patos de Minas como exigência parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador Professor Esp. Bruno Tolentino Caixeta

PATOS DE MINAS - MG

2015

Ser hemofílico não é algo fatídico, é algo que não me impede de viver, de seguir e sempre feliz ser. Ser hemofílico é voar mesmo diante das turbulências. Superar desafios, desenrolar fios de uma vida enrolada, em hemorragias e por vezes limitações, mas que não impedem nossas ações. Atrapalha sim, mas não nos impede de voar.

Maximiliano Anarelli de Souza

CLARA LETÍCIA JUSTINO

HEMOFILIA: O diagnóstico em face da profilaxia em pacientes
Hemofílicos

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 26 de Novembro de 2015, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Dr. Hugo Christiano Soares Melo
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Professora Esp. Adriele Laurinda Silva
Faculdade Patos de Minas

HEMOFILIA: O diagnóstico em Face da Profilaxia em Pacientes Hemofílicos

Clara Letícia Justino¹

Bruno Tolentino Caixeta ²

RESUMO

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência de fator VIII (hemofilia A) ou de fator IX (hemofilia B) da coagulação, decorrentes de mutações nos genes que codificam os fatores VIII ou IX, respectivamente. Neste contexto a hemofilia A responsável por 75% a 80% dos casos, e a hemofilia B, por 20% a 25%. O trabalho foi desenvolvido com a finalidade de demonstrar a importância da hemofilia no contexto da área da saúde, sendo uma doença que abrange grande parte da população masculina, e que partindo de um diagnóstico preciso, tem seu tratamento prévio, influenciando na sua qualidade de vida. O diagnóstico laboratorial do paciente hemofílico deve incluir o tempo de protrombina (TP), tempo de sangramento, contagem de plaquetas e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa alterado) pois mede a via intrínseca da coagulação sanguínea, da qual tanto o fator VIII quanto o IX se encontram presentes. A atuação do profissional Biomédico é fundamental no diagnóstico desses pacientes, e é em face nesse diagnóstico que os demais profissionais poderão atuar na melhor profilaxia.

Palavras-Chave: Hemofilia. Biomédico. Diagnóstico. Fatores de coagulação e coagulopatias.

1

¹ Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Patos de Minas – FPM, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. clara.justinno@gmail.com

² Prof. Esp. do curso de Bacharelado Biomedicina da Faculdade de Patos de Minas – FPM, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. brcaixeta@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A hemofilia não tem cura, é uma doença hereditária, transmitida geneticamente pelo cromossomo X, caracterizada pela deficiência dos fatores de coagulação VIII e IX circulantes no plasma, que se manifestam quase exclusivamente em indivíduos do sexo masculino 1:10.000 nascimentos masculinos. A condição de mulher hemofílica é rara, pois seu outro cromossomo X, herdado do pai produzirá os fatores de coagulação necessários, mas o do homem apresenta defeito no único cromossomo X que tem, assim, desenvolverá a doença. (1,7)

A hemofilia é uma doença hemorrágica congênita caracterizada pela deficiência de uma proteína plasmática (fator) de coagulação. Na hemofilia A, ocorre deficiência do fator VIII (FVIII), e na hemofilia B, do fator IX (FIX). Conseqüentemente, ocorre uma redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue. (2)

A hemofilia A afeta 1 em cada 5.000 a 10.000 indivíduos do sexo masculino. E a hemofilia B, acomete 1 a cada 25.000 a 30.000 indivíduos do sexo masculino. (10)

Dados estudados em 2013, referentes ao ano de 2011, o número de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil era de 17.370, dos quais 8.848 (50,94%) correspondem à hemofilia A; 1.723 (9,92%), à hemofilia B. No ano de 2012, houve um crescimento de 6,8% no número total de pacientes quando comparado ao total dos pacientes cadastrados até o ano de 2011, o total de pacientes com coagulopatias hereditárias no Brasil atingiu o número de 18.552 pacientes, dos quais 9.122 (49,17%) correspondem à hemofilia A; 1.801 (9,71%), à hemofilia B; 5.445 (29,35%). (13)

A clínica desses pacientes são os sangramentos que ocorrem de forma espontânea ou induzida por traumas ou até mesmo por cirurgia. (7)

O diagnóstico laboratorial do paciente hemofílico inclui o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), tempo de sangramento, contagem de plaquetas, e a dosagem específica dos fatores. (3)

A base de seu tratamento é a infusão do concentrado de fator deficiente, que pode ser de origem plasmática ou recombinante. Uma das complicações mais

temíveis dos pacientes com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII ou IX infundidos (aloanticorpos). Neste caso, os pacientes acometidos passam a não responder à infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle. (2)

Esse artigo teve como objetivo geral e específicos conhecer e demonstrar a importância do diagnóstico correto, precoce e do tratamento profilático da hemofilia, avaliar e promover um estudo sobre a hemofilia e até mesmo analisar a importância dos exames laboratoriais na relação de episódios de sangramento e por fim estudar e relacionar a profilaxia com intuito de melhorar a qualidade de vida dos hemofílicos.

Considerando que a hemofilia é a coagulopatia mais comum, o profissional Biomédico chegar a ter acesso a estes resultados laboratoriais permite atuação mais precoce da equipe que o assiste, garantindo uma assistência adequada com melhoria da qualidade de vida do paciente.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica sobre o tema estudado, com publicações de artigos científicos, monografias, dissertações e revistas eletrônicas entre outras, localizadas em acervo digital através de sites relacionados. Cartilhas e livros também foram utilizados para melhorar a qualidade desta pesquisa. A finalidade foi colocar o pesquisador em contato direto com o que já foi estudado, escrito, dito ou afirmado sobre o determinado assunto, oferecendo meios para a exploração e reforço do mesmo. Período de realização da pesquisa: Fevereiro de 2015 a julho de 2015. Para a pesquisa foram consultados os sites: Hemofilia Brasil, *Medline*, *Scielo*, *Lilacs*, *Bireme*, revista Fator vida, cartilhas e manuais do ministério da saúde e as palavras chaves: Hemofilia, Biomédico, diagnóstico, fatores de coagulação e coagulopatias.

1 HISTÓRICO

Estudos mais antigos de que se tem conhecimento, é por volta de mais ou menos 1700 anos, quando povos judeus, ao praticarem a circuncisão, acabaram verificando que alguns rapazes sangravam em grande quantidade, e que esse fato ocorria somente em algumas famílias. Considerado um costume religioso, foram feitos regulamentos pelo rabino Judah, que os rapazes que tivessem irmãos mais velhos, que apresentassem problemas de sangramento, ficassem livres das práticas, devido a algumas crianças que faleceram por sangrarem até a morte. (4)

Disseminada nas casas reais européias pelos descendentes da rainha Vitória, da Inglaterra (1819-1910), a hemofilia ficou conhecida como “doença real”, começando a ter seu registro mais rigoroso a partir do século XIX. (5)

Durante esse longo período verificou, com base em vários estudos e pesquisas que surgiram muitas descobertas com relação a doenças relacionadas ao nosso sangue. Com o crescente desenvolvimento de pesquisas os tratamentos se tornaram mais eficazes a partir de 1930, tornando a vida do portador de hemofilia mais longa. (6)

A maioria dos hemofílicos tinha sobrevida curta e muito difícil, apesar da variedade de tratamentos, que eram pouco eficientes naquela época. A partir de 1930, as pesquisas progrediram mais rapidamente, mas só depois de 1960 começaram a surgir trabalhos científicos com formas de intervenção mais eficientes. (5)

2 CONCEITO

A hemofilia é um distúrbio genético e hereditário que afeta a coagulação do sangue resultante da baixa atividade do fator VIII ou fator IX. Pessoas com deficiência de atividade do Fator VIII possuem hemofilia A, enquanto aquelas que apresentam a deficiência de atividade do Fator IX possuem hemofilia B. Com a deficiência quantitativa dessas proteínas plasmáticas, a formação da coagulação é

interrompida antes da produção do coágulo e os sangramentos demoram muito mais tempo para serem controlados. (29)

As formas da hemofilia são resultadas de gene recessivos, e que estão localizados ao cromossomo X, os homens são clinicamente os mais afetados, já em mulheres é mais raro, pois elas são somente portadoras da hemofilia. (4)

No entanto a hemofilia A ou B, pode manifestar-se no sexo feminino, ocorre quando um paciente hemofílico se casa com uma mulher portadora, seus filhos terão 50% de chance de serem normais. As filhas serão heterozigóticas (X^hX) ou homozigóticas (X^hX^h), onde estas últimas podem apresentar quadro de hemofilia, como é um caso raro, pode haver morte intrauterina. As filhas portadoras ou heterozigóticas têm ou não tendência a hemorragias, o que vai depender do nível de fator VIII ou IX no plasma. (09)

A doença nem sempre se manifesta na geração imediatamente seguinte à de um paciente com hemofilia, podendo pular algumas gerações. O quadro hemorrágico pode haver variações em função do grau de deficiência dos fatores VIII e IX transmitidos. O gene da hemofilia A é dos mais bem estudados do homem e numerosas alterações têm sido relatadas, especialmente após a introdução da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). (9)

A diferença entre as duas hemofilias A e B, está ligada ao fator deficiente, o diagnóstico e a clínica destes pacientes são semelhantes, porém o tratamento tanto da A e da B são diferentes. O hemofílico (homem) não transmite a hemofilia aos seus filhos, a transmissão só ocorrerá a seus netos através de suas filhas. (3)

A gravidade da hemofilia é dosada pela atividade dos fatores VIII e IX existentes no plasma sanguíneo. A hemofilia é classificada como sendo grave quando se tem 0 a 1% da atividade normal do fator de coagulação; hemofilia moderada tem de 1% a 5% da atividade normal do fator de coagulação; hemofilia ligeira – tem 6% a 24 % de atividade normal do fator de coagulação. Já os indivíduos portadores, que se aplica as mulheres têm 25% a 49% de atividade normal do fator de coagulação; e de indivíduos saudáveis – Têm cerca de 100% da atividade normal do fator de coagulação (nível médio na população). (4)

A hemofilia A, também pode ser conhecida como hemofilia clássica, é mais comum do que a hemofilia B, sendo a hemofilia A responsável por 75% a 80% dos casos, e a hemofilia B, por 20% a 25%. (12)

A hemofilia B apresenta duas variantes, a hemofilia B de *Leyden* e a Hemofilia B em que o tempo da protrombina está prolongado. A mutação na hemofilia B de Leyden ocorre na região promotora do gene, na qual também há uma região responsiva a andrógenos, fazendo com que a medida que a idade aumenta há um estímulo para a produção de fator IX e as manifestações clínicas tendem a diminuir. (3)

3 CASCATA DE COAGULAÇÃO

A finalidade da cascata de coagulação é a formação do coágulo no local onde o vaso sanguíneo sofreu lesão. A cascata de coagulação está associada ao conjunto de ações que envolve as plaquetas, células endoteliais, serino proteases, sistema fibrinolítico, inibidores fisiológicos da coagulação e mecanismos antifibrinolíticos. (27)

A cascata de coagulação pode ser dividida em três vias: intrínseca é assim chamada pelo fato de que todos os fatores a ela pertencentes estão no plasma, a via extrínseca é desencadeada pelo fator tissular, componente extravascular e a via comum que ocorre após a transformação da protrombina em trombina ou após a ativação do fator X. O primeiro evento que desencadeia a cascata é a presença do fator tissular no local que houve a lesão. A consequência é a ativação dos fatores VII, XI e IX. O fator VII ativado, juntamente com o fator VIII ativado pela presença da trombina, liga-se à membrana plaquetária juntamente com o fator IX ativado, formando o complexo que ativa o fator X, sendo nesse ponto que observa-se a problemática dos hemofílicos, pois a deficiência dos fatores VIII ou IX ocasionam a não formação ou formação incompleta do complexo que ativa o fator X, interrompendo a formação completa da cascata de coagulação. (28)

Na cascata de coagulação uma via não suporta a deficiência da outra. Na hemofilia a deficiência ocorre na via intrínseca dos pacientes, ou seja, a via extrínseca está normal e os fatores da via comum também, proferindo as hemorragias e hemartroses. A via extrínseca não sustenta a formação do coágulo de

fibrina, pois ela necessita da via intrínseca, devido o fator IX ativado ser fundamental na manutenção dos níveis de fator VII ativado. (3)

Os fatores VIII e IX são sintetizados no fígado, aonde fator VIII é sintetizado nas células endoteliais sinusoidais ou células de *Kupffer* e o fator IX nos hepatócitos. (11)

4 ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA HEMOFILIA

O estudo genético para o aconselhamento de casais que supostamente apresentam histórico da doença é realizado com base em análise do DNA para detectar alterações genéticas que só são possíveis em laboratórios especializados. Pois as várias mutações ocorrem dos genes do fator VIII e fator IX. Essa análise do DNA tem sido recomendada em células fetais que circulam no sangue materno. Após a determinação do sexo, o diagnóstico baseado na coleta de sangue fetal, só pode ser feito quando o tempo gestacional já se encontra próximo de 20 semanas. (9)

A detecção de portadores é útil para prever os sintomas e fazer o aconselhamento pré-natal. Quando disponível, a análise genética detalhada da mulher, do homem hemofílico e de outros familiares pode definir a mutação. As técnicas podem proporcionar uma alta probabilidade de detecção de portadores, quando os membros da família estão disponíveis para realizar o estudo. O diagnóstico pré-natal das hemofilias podem ser executados em centros de obstetrícia de alto risco por amostragem de vilosidade coriônica às 12 semanas de gestação ou por amniocentese. (10)

Mulheres supostamente portadoras recomenda-se a dosagem dos fatores VIII e IX na fase do aconselhamento genético na pré-gestação, e a relação entre eles deve ser igual a 1, estando diminuída nessas portadoras. (09)

No diagnóstico pré-natal é possível demonstrar a baixa dos níveis de fatores VIII e IX, no sangue fetal da veia do cordão umbilical, que é coletado até 16^o a 20^o semanas de gestação que é feito por aspiração com agulha com o auxílio da

ultrassonografia. Este método só é utilizado se o teste de DNA for inconclusivo, que pode acontecer a menos de 1% das portadoras. (14)

5 SINTOMATOLOGIA NAS HEMOFILIAS A E B

Nos hemofílicos, a formação do coágulo é retardada por uma diminuição drástica da geração de trombina. Esse coágulo quando formado é hemostaticamente ineficaz, o que leva ao sangramento excessivo. Tanto a Hemofilia A e a hemofilia B levam a deficiência da incapacidade de ativação do fator X, as características clínicas e os métodos de tratamento são similares. (15)

As principais manifestações clínicas são os sangramentos que ocorrem de forma espontânea ou induzida por traumas ou até mesmo por cirurgia. O sangue é constituído por várias e diferentes substâncias, proteínas, células, plaquetas, íons, onde cada uma tem sua função específica. As proteínas que chamamos de fatores de coagulação, auxiliam na formação do coágulo impedindo que se tenha hemorragias. Esses fatores de coagulação são numerados onde cada um deles atuam em determinada ordem, que vão dando sequência ao próximo. O paciente hemofílico, não possui um dos fatores em quantidade ou qualidade suficiente para assim exercerem a sua função na formação do coágulo, e quando este se forma, não consegue impedir que o sangue continue saindo pelo local que está lesionado. (7,8)

O quadro clínico hemorrágico vai depender da quantidade de fator VIII ou IX que se encontram presentes no paciente. Em casos mais graves, apresentam a concentração do fator VIII e IX inferior a 2%. Os sangramentos são leves nas peles e nas mucosas, logo após o trauma devido a ação dos vasos e plaquetas que mantêm a hemostasia inicial normal, mais quando se necessita da hemostasia permanente com a ação dos fatores de coagulação, ocorre a formação de fibrina insuficiente e então há sangramento. (16)

Uma característica das coagulopatias é o tipo de hemorragia (hematomas e hemartroses) que o paciente apresenta, o que permite a diferenciação clínica entre púrpura e a coagulopatia. Um paciente hemofílico pode vir a apresentar

sangramento em articulações, que leva a um quadro inflamatório e de atrofia, a hematúria se apresenta sem que o paciente manifeste doença genitourinária, sendo considerado um achado comum. (03)

As manifestações hemorrágicas das hemofilias A e B envolvem hemartrose que é o extravasamento de sangue para o interior da articulação ou para a cavidade sinovial, ocorrendo principalmente na forma grave, e as articulações mais acometidas são os joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros. São geralmente espontâneas ou sem traumatismo evidente, sendo também conhecida como artropatia hemofílica; hematomas, inclusive muscular, equimoses; sangramentos pós cirúrgicos, traumatismos, extrações dentárias e circuncisão; sangramento no trato gastrointestinal ou geniturinário; epistaxe, incomumente sangramentos no coto umbilical. (10)

Nos pacientes com menos de 1% de atividade do fator VIII, o sintoma grave sempre temido é a hemorragia do sistema nervoso central, na maioria dos casos chega a morte ou conduz a sequelas importantes, as paralisias. (09) “A hemorragia do SNC, a maior causa de mortalidade por hemorragia, ocorre espontaneamente ou após trauma. O início da sintomatologia costuma ser imediato, mas pode ser retardado por alguns dias”. (15)

A hematúria é uma manifestação comum, geralmente ocorre após os 12 anos de idade, e sua intensidade é variável, indolor, mais pode haver discreto dolorimento na lateral do abdômen. É comum também a ocorrência de epistaxe, nas formas leves, geralmente se associa à lesão no local. Mas infecções das vias respiratórias altas, com congestão nasal, parecem predispor à ocorrência de sangramento nasal, podendo ser grave e de difícil controle. (17) “A quase totalidade dos hemofílicos severos tem episódios de hematúria, que pode causar cólica renal por coágulos no ureter, mais quase nunca implica risco de vida.” (15)

6 DIAGNÓSTICO DAS HEMOFILIAS A E B

Os testes para avaliar a hemostasia que medem a via plasmática da coagulação estão alterados, embora o tempo de sangramento possa ser normal. O

tampão plaquetário se forma e produz a hemostasia em tempo normal no tempo de sangramento. Apesar da formação do tampão plaquetário, a hemostasia está comprometida porque o tampão não é estabilizado pela formação da fibrina, que depende dos fatores plasmáticos da coagulação. Os testes laboratoriais usados para avaliar as hemorragias tem como alvo os componentes do processo de coagulação sanguínea, permitindo fazer intervenção sobre o tipo de defeito e suas causas mais prováveis. (18)

O diagnóstico laboratorial do paciente hemofílico deve conter os testes de TP, TTPa ambos avaliam o segundo tempo da hemostasia. O tempo de sangramento e contagem de plaquetas, avalia o primeiro tempo da hemostasia. O esperado é que se tenha TP normal, porque ele avalia a via extrínseca da coagulação sanguínea, o TTPa alterado, uma vez que avalia a via intrínseca da coagulação sanguínea, onde tanto o fator VIII quanto o IX participam, e o tempo de sangramento e a contagem de plaquetas normais. A realização do tempo de sangramento e da contagem de plaquetas deve ser feita para afastar a possibilidade de doença de von Willebrand, que também está associada à deficiência do fator VIII. Mas diante desse quadro laboratorial deve ser feita a dosagem específica dos fatores VIII e IX, muito importante ser feito o diagnóstico laboratorial de qual fator está deficiente, porque o tratamento das hemofilias A e B é divergente. (3)

Como os fatores VIII e IX fazem parte do mecanismo intrínseco da coagulação, os testes que avaliam essa via estarão anormais, havendo normalidade na contagem de plaquetas, do tempo de sangramento e do tempo da protrombina. No entanto, a intensidade do prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada irá depender da intensidade da redução desses fatores, do reagente utilizado e do equipamento empregado na realização. (17)

A determinação dos níveis de fator VIII ou fator IX é essencial para o diagnóstico das hemofilias. Os resultados dos níveis presentes permitem a classificação de gravidade das hemofilias, que orientará o acompanhamento e tratamento específico para cada tipo de hemofilia. Para a determinação do fator VIII, dois métodos disponíveis: O método de um estágio, conhecido como coagulométrico e o método de dois estágios, substituído pelo método cromogênico. Para o fator IX encontra-se disponível apenas o método de estágio ou coagulométrico. O método de um estágio é baseado em uma amostra do paciente diluída encurtar o tempo de coagulação em um meio que adiciona plasma deficiente em fator VIII ou IX, reagente

para TTPA (fosfolípido e ativador de contato) e cálcio. Devido a todos os fatores estarem em excesso em relação ao fator VIII ou IX, o tempo de coagulação desta mistura é principalmente afetado pela atividade de fator VIII ou IX. E o método cromogênico é o mais recomendado para o diagnóstico de hemofilia devido a sua melhor reprodutibilidade quanto ao limite inferior da curva, não depende de substrato deficiente de fator, eliminando possíveis interferências de fator. (19)

6.1 Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

O teste da tromboplastina parcial ativada é feito usando o plasma extraído de sangue citratado, onde acrescenta um ativador de contato (que ativa o fator XII). O tempo para a formação do coágulo de fibrina é cronometrado, consiste em fazer a comparação com o teste realizado com o plasma controle de um indivíduo sem anormalidades, e o resultado se dá em porcentagem em relação ao perfil normal. O teste da tromboplastina parcial ativada avalia a via intrínseca da coagulação (fatores XII, XI, IX, e VIII) e a via comum (fatores II, X, V e I). (18)

O TTPA é o teste de triagem para a avaliação dos fatores das vias intrínseca e comum da coagulação. Detecta as deficiências dos fatores VIII, IX, XI e XII, precalicreína e cininogênio de alto peso molecular. Dependendo da sensibilidade do reagente, o TTPA pode ser mais sensível às deficiências de fator VIII e IX, e menos sensível às deficiências dos fatores XI e XII ou dos fatores envolvidos na via comum. É usado como teste de triagem para deficiências de fator, e a presença de inibidores. (19)

6.2 Tempo de Protrombina

O tempo de protrombina é um teste que avalia a via extrínseca e a via comum, fator VII, X, V, II e o fibrinogênio. Apresenta aumento em casos de deficiência de fibrinogênio, dos fatores e em pacientes que fazem o uso de

anticoagulantes, nas doenças hepáticas e deficiência de vitamina K. O TP após a adição de tromboplastina (fator III) e o cálcio, à 37°C, a adição de um excesso de tromboplastina promoverá a ativação de todo o fator VII que tem no plasma. (32)

7 DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES NA HEMOFILIA

Uma das complicações mais relevantes da hemofilia é o desenvolvimento de inibidores (anticorpos). Cerca de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII, já os hemofílicos B, a incidência de inibidores de fator IX é mais baixa, cerca de 3%. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave. (20)

O desenvolvimento de inibidores representa grave complicação do tratamento de reposição do paciente hemofílico. Os inibidores são classificados como de baixo título, níveis inferiores a 5 unidades *Bethesda* – UB ou alto título que é maior que 5 UB. (21)

Clinicamente, a presença de inibidores manifesta-se pela má resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência e pela gravidade dos episódios hemorrágicos. Assim, deve-se avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial quando um paciente apresentar sangramento que não responda adequadamente ao tratamento habitual ou em face ao aumento da frequência dos sangramentos. (20)

A presença desses anticorpos na sua maioria da classe IgG, interferem na ativação do fator VIII, 80% dos pacientes com a hemofilia A que apresentam níveis de fator VIII abaixo de 1% apresentam anticorpos antifator VIII, a maioria dos pacientes desenvolvem o anticorpo após 90 dias da exposição ao concentrado de fator VIII. (3)

7.1 Diagnóstico Clínico dos Inibidores

A presença destes anticorpos pode ser descoberta durante a análise clínica de rotina ou quando algum quadro hemorrágico não é paralisado tão rapidamente como poderia se esperar em resposta ao tratamento com o fator. (22). Em crianças, estes sinais e sintomas podem ser expressos em menor evidência, o que exige do profissional especializado uma maior atenção para o diagnóstico. (12)

O diagnóstico é realizado imediatamente após o paciente receber o fator de coagulação, se ele não responder e continuar com a hemorragia, devem ser realizados exames específicos. (22)

7.1.2 Diagnóstico Laboratorial dos Inibidores

Os testes de triagem e dosagem de inibidor devem ser realizados quando os níveis plasmáticos de fator estiverem inferiores cerca de três dias da última infusão de concentrado, pois elevados níveis de fator podem mascarar a detecção do inibidor. Uma vez constatada a presença do inibidor, uma segunda dosagem deverá ser realizada dentro de 3 a 4 semanas da primeira, para confirmação do diagnóstico. Para determinação e ocorrência de inibidores de baixa ou alta resposta é de grande importância realizar titulações do inibidor mensalmente ou, pelo menos, a cada três meses. Esta conduta é importante quando o tratamento do paciente envolve a infusão de concentrado de fator VIII ou IX. A existência de um laboratório capacitado para realização de testes de triagem e de titulação de inibidores é essencial para que se possa planejar um tratamento adequado. (12)

Grande parte dos inibidores são detectados ainda na infância, através de um exame sanguíneo específico, doseamento do inibidor por método de *Bethesda*. Esse teste confirma a presença do inibidor e mede a sua quantidade, o resultado é expresso em número de unidade de *Bethesda*, quanto mais elevado o número de unidade de Bethesda, mais elevada é a presença de inibidores no sangue. Classifica-se a presença de um inibidor no sangue em:

- Alto respondedor: quando há uma elevada quantidade de unidades de Bethesda de inibidores presente no sangue, > 5 unidades de Bethesda;

- Baixo respondedor: desenvolvem-se a uma menor quantidade de unidades de Bethesda de inibidores presente no sangue, < 5 unidades de Bethesda. (4)

O teste de mistura, pesquisa de inibidor (ambos testes de rastreamento) e quantificação de inibidor, são as técnicas que podem ser realizadas para a detecção de inibidor em pacientes com hemofilia. Quando detectada a presença do inibidor pelos testes de rastreamento, é indispensável a quantificação dos inibidores, usando o método de Bethesda, e recentemente modificado método de *Nijmegen* (*Bethesda Modificado*). Este é o mais utilizado e recomendado pela Federação Mundial de Hemofilia, e é nesse contexto que o profissional Biomédico se insere, em Laboratórios especializados na realização destes testes de triagem. (12)

8 TRATAMENTO DAS HEMOFILIAS A E B

O tratamento das hemofilias visa aumentar a concentração plasmática do fator deficiente, de maneira a alcançar um valor hemostático. Esse tratamento pode ser alcançado com a infusão de concentrados comerciais ricos no fator deficiente. O uso de concentrados comerciais contendo fator deficiente é a terapêutica mais empregada nos pacientes com hemofilia. São disponíveis diferentes concentrados liofilizados comerciais de fator VIII obtidos a partir do plasma humano e submetidos a processos físicos e químicos. O fator VIII obtido por tecnologia recombinante é outra possibilidade. (17)

O tratamento da hemofilia quando indicado é realizado o mais precocemente possível. A forma mais segura de reposição destes fatores é o uso de concentrados liofilizados específicos. Determinação do ministério da saúde indica que, para o tratamento de substituição, deve-se sempre empregar os concentrados comerciais de fatores VIII ou fator IX, sendo possível o uso do crioprecipitado para a reposição de fator VIII e do plasma fresco congelado para a reposição do fator IX, somente quando há a falta dos concentrados comerciais. (21)

A coagulopatia é incurável e a reposição dos fatores deficientes deve ser realizada de forma constante com tratamento profilático, garantindo que a quantidade de fator VIII e IX circulante seja o suficiente para evitar os sangramentos.

Há algum tempo atrás se adotava o tratamento sob demanda, onde os fatores eram administrados apenas quando havia sangramentos, ocasionando complicações articulares. Os pacientes hemofílicos precisam sempre receber os fatores preventivamente para evitarem complicações. (23)

Várias indústrias produzem os concentrados de fator VIII e IX, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde. Os centros de hemofilia recebem os produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde e administram estes produtos tanto no próprio centro, como o distribuem para a aplicação domiciliar. Os frascos de concentrado de fator podem conter 250, 500 ou 1.000 unidades internacionais e, uma vez diluídos, devem ser totalmente utilizados. Diferentes “lotes” do produto não devem ser misturados numa mesma aplicação. (24)

O fator utilizado no tratamento pode ser o plasmático e ou recombinante. O fator plasmático é obtido através do plasma de doadores, e o recombinante é produzido inteiramente em laboratório. O fator recombinante utilizado no Brasil é produzido dentro de células de ovários de animais, onde essa célula passa por uma etapa de recombinação de DNA e recebe o gene responsável pela produção da proteína do fator VIII tornando-se assim fator recombinante. O fator plasmático passa por diferentes tipos de tratamento, começa pelo uso de detergentes especiais que inativa possíveis vírus, e também o plasma pode ser filtrado impedindo a passagem de microrganismos. Depois de diferentes processos, por último são desidratados por meio da técnica de liofilização, onde o objetivo é retirar toda a água do medicamento, que por fim gera um pó branco conhecido como fator. (23)

8.1 Terapia Gênica

O tratamento por terapia gênica na hemofilia é um método revolucionário e com expectativas de sucesso a partir de engenharia genética, produzindo aumentos significativos dos níveis dos fatores de coagulação. Permite que células com os genes dos fatores VIII e IX sejam induzidos a produzir o fator de coagulação deficiente. Se conhece sobre a transmissão da doença, e a localização e estrutura do gene, produzindo significativos aumentos dos níveis dos fatores VIII e IX de coagulação. No entanto a terapia envolve alguns obstáculos, o fator do organismo

poder rejeitar o gene ou destruir o produto e a dimensão do fator VIII, por ser um gene muito grande torna difícil o seu transporte para o interior da célula. (4)

8.2 Tratamento sob demanda

Que refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação deficiente após a ocorrência do episódio hemorrágico. Este foi o tratamento realizado para hemofilia no Brasil até o ano de 2011. (25)

8.3 Profilaxia Primária

O tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo, após ocorrência da primeira hemartrose e antes dos 3 anos de idade que apresentam hemofilia grave. No Brasil, se utiliza, doses escalonadas de uma a três vezes por semana. (30)

8.4 Profilaxia secundária de longa duração

Indicada para crianças que não tiveram chance de iniciar a profilaxia primária. A profilaxia secundária de longa duração consiste na reposição de concentrado do fator VIII ou IX, sendo de forma contínua e ininterrupta, para pacientes com hemofilia grave. É indicado para pacientes que já apresentam algum nível de artropatia e/ou dano articular, pois ela controla a evolução do quadro. Não tem limite de idade, podendo ser feita após a ocorrência de dois ou mais sangramentos em uma mesma articulação. A infusão deve ser administrada duas ou mais vezes por semana, sem prazo de término. (31)

8.4.1 Profilaxia secundária de curta duração

Consiste na reposição de concentrado de fator por tempo determinado para o tratamento de sangramentos frequentes e de complicações. Indicada para pacientes acima de três anos, não tem limite de idade e/ou gravidade do quadro. As infusões podem ser administradas de uma a três vezes por semana e o tratamento pode durar de três a doze meses. Posteriormente a ocorrência de três ou mais sangramentos em uma mesma articulação em um período de seis meses. Sua realização não necessita de autorização prévia do Ministério da Saúde. (30)

8.5 Tratamento em Pacientes com Hemofilias A e B com Inibidor

O tratamento de pacientes com hemofilia que desenvolvem inibidores contra os fatores VIII ou IX da coagulação constitui um dos maiores desafios no tratamento desta doença. Se não houver resposta clínica à infusão de altas doses de fator VIII, demonstrado por sangramento persistente ou atividade de fator VIII inferior à desejada (30% a 40%), recomenda-se tratar o paciente com produtos *bypassing*. (12)

Esses anticorpos inibem a atividade do fator utilizado para normalizar a coagulação. Para pacientes que desenvolvem a inibição do fator existem medicamentos conhecidos como agentes de bypass, mas o tratamento adequado e de primeira opção para esses pacientes é a imunotolerância, cujo objetivo é erradicar o inibidor. Os agentes de bypass são medicamentos que agem de maneira diferente na cadeia de coagulação o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA), de nome comercial FEIBA[®], ou o fator VII ativado, de nome comercial NovoSeven[®]. O medicamento usado em cada paciente deve ser aquele que traz a melhor e mais rápida resposta de coagulação. Com o tratamento de imunotolerância, o paciente tem 80% de chance de erradicar o inibidor e voltar a

utilizar o fator de coagulação para controlar os sangramentos, passando a realizar o tratamento de profilaxia, para prevenir quaisquer sangramentos e sequelas. (26)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o estudo sobre esta patologia, os hemofílicos nos dias atuais tem se inserido cada vez mais na sociedade e no mercado de trabalho, fator observado e decorrente do avanço tecnológico na produção dos fatores de coagulação. Esses avanços possibilitaram a produção do fator recombinante e plasmático, o que refletiu em uma profilaxia considerada precoce, pois o paciente precisaria sofrer com quadros hemorrágicos para que pudessem receber ao fator deficiente, hoje eles já contam com a infusão do fator diariamente.

Mas ainda entende-se que os pacientes hemofílicos precisam de cuidados e um acompanhamento de qualidade, mesmo com a grande tecnologia inserida no tratamento, sempre é algo que pode ser melhorado. Os Biomédicos se inserem nesse contexto devido a sua formação e atuação no âmbito do diagnóstico, dessa forma, oferecendo um acompanhamento precoce e estudando formas de se melhorar ainda mais a qualidade de vida e reduzir impacto no tratamento e sobrevida desses indivíduos.

É o diagnóstico laboratorial que oferece meios para se chegar a um diagnóstico prévio e isso reflete diretamente em um impacto positivo na profilaxia. Quando o paciente apresenta clínica de sangramentos e/ou hematomas, pressupõem exames de triagem e quando estes alterados são sugeridas pesquisas de qual proteína plasmática se encontra em menor quantidade, partindo desses resultados é que o paciente hemofílico vai poder ser assistido com uma profilaxia adequada.

HEMOPHILIA: the diagnosis in the Face of Prophylaxis in Hemophilia Patients

ABSTRACT

Hemophilia are bleeding disorders resulting from deficiency of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B) of coagulation, resulting from mutations in the genes that encode the factors VIII or IX, respectively. In this context the Hemophilia A responsible for 75% to 80% of cases, and hemophilia B for 20% to 25%. The work was developed in order to demonstrate the importance of hemophilia in the context of the health area, being a disease that covers much of the male population, and that starting from an accurate diagnosis, pretreatment, influencing on quality of life. The laboratory diagnosis of hemophiliac patient must include the prothrombin time (PT), bleeding time, platelet count and activated partial thromboplastin time (Aptt changed) because it measures the intrinsic blood coagulation pathway, which both factor VIII as the IX are present. The Biomedical professional is essential in the diagnosis of these patients, and is given in that diagnosis that other professionals may act on best prophylaxis.

Key Words: Hemophilia. Biomedical. Diagnosis. Coagulation factors and coagulopathies.

REFERÊNCIAS

1. Vrabic Ana Cláudia A, Ribeiro CA, Ohara CVS, Borba RIH. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. São Paulo: Acta Paul Enferm; 2012. 205 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de reabilitação na hemofilia / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 09 p.
3. Silva PH, Hashimoto Y. Coagulação: Visão Laboratorial da Hemostasia Primária e Secundária. Rio de Janeiro: Revinter Ltda., 2006. 30-5 p.
4. Rodrigues NCA, Hemofilia: origem, transmissão, e terapia gênica. 2005. [Acesso em 7 de Abril de 2015]. Disponível em:
< <https://bgnaescola.files.wordpress.com/2010/11/hemofilia.pdf>>.
5. Manso VMC, Nunes LT, Nunes L, Pinto MCM, Oliveira MA, Barja PR. Panorama histórico e distribuição da hemofilia no Brasil. São Paulo. [Acesso em 5 de Maio de 2015]. Disponível em:
<http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00098_01C.pdf>.
6. Pereira A. Aspectos sociais da vivência com a hemofilia. Florianópolis. 2010. [Acesso em 19 de maio de 2015]. Disponível em:
< <http://tcc.bu.ufsc.br/Ssocial283259.pdf>>
7. Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A, Trabalho realizado pelo Centro de Pesquisas Renè Rachou, FIOCRUZ; Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG. [Acesso em 14 de Abril de 2015]. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000200029&lng=en.>
8. Hemorio, Manual do Paciente – Hemofilia, Rio de Janeiro, 2014.

9. Lorenzi TF. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 4.ed – [Reimpr.] - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 537-546 p.
10. McPherson RA, Pincus MR, Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais de Henry. 21.ed Barueri, SP: Manole, 2012. 852-4 p.
11. Lima, MPR. Hemofilias A e B. Recife: Ed. do Autor, 2013. 11 - 37 p. [Acesso: em 24 de Maio de 2015]. Disponível em:
< <http://www.ccecurso.com.br/img/resumos/hematologia/02.pdf>>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2011–2012. Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
14. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos da hematologia. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 346-52 p.
15. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams WJ. Manual de hematologia de Willims. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.502-11
16. Verrastro T, Lorenzi TF, Wendel Neto S. Hematologia e Hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo. Atheneu, 2005. 211-14 p.
17. Junqueira PC, Hamerschlak N, Rosenblit J. Hemoterapia Clínica. São Paulo, Roca, 2009. 253-68
18. Filho GB. Bogliolo, Patologia Geral. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 205-8 p.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação- Geral de Sangue e Hemoderivados. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
21. Covas DT, Bordin JO. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo. Editora Atheneu, 2007. 430-2
22. Revista Fator Vida. Publicação da Federação Brasileira de Hemofilia. Ano 01. Ed. 03. Julho - Setembro de 2012. 22-24 p.
23. Revista Fator Vida. Publicação da Federação Brasileira de Hemofilia. Ano 03. Ed. 12. Outubro - Dezembro de 2014. 18-20 p.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de dose domiciliar para tratamento das coagulopatias hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 06 p.
25. Ministério da saúde. Tratamento Profilático em Pacientes com Hemofilia Grave. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, 2011.
26. Revista Fator Vida. Publicação da Federação Brasileira de Hemofilia. Ano 03. Ed. 10. Abril - Junho de 2014. 12-13 p.
27. Santos PCJL, Silva AM, Neto Luciane MR. Hematologia Métodos e Interpretação. São Paulo: Roca, 2013. 363 -67.
28. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia Fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 803-815
29. Federação Brasileira de hemofilia. O que é hemofilia? Distúrbio genético e hereditário que afeta a coagulação do sangue. [Acesso em: 16 de Outubro de 2015]. Disponível em <http://www.hemofiliabrasil.org.br/hemofilia/o-que-e/#>
30. Revista Fator Vida. Publicação da Federação Brasileira de Hemofilia. Ano 02. Ed. 07. Julho - Setembro de 2013. 28 p.

31. Revista Fator Vida. Publicação da Federação Brasileira de Hemofilia. Ano 4. Ed. 14. Maio - Agosto de 2015. 19 p.

32. Labtest. Guia técnico coagulação. Publicação 15 de Janeiro de 2009.

AGRADECIMENTOS

A partir desse fim é que se inicia um novo começo. A Deus o meu eterno agradecimento pela oportunidade do aprendizado que obtive ao longo dos quatro anos.

Aos meus queridos pais Carlindo Justino e Irene Barbosa pelo privilégio de tê-los sempre presentes em minha vida. O amor de vocês foi o que alimentou a vontade concluir o curso.

Ao corpo docente da Faculdade de Patos de Minas – FPM, ao Coordenador do Curso de Biomedicina Taciano dos Reis Cardoso o meu muito obrigada pelas experiências, conhecimentos que me foram proporcionados.

Ao meu orientador Prof. Esp. Bruno Tolentino Caixeta, pela dedicação, zelo para com o trabalho, e por ser esse profissional dedicado e atencioso.

Aos meus amigos do Hemonúcleo de Patos de Minas – PMI, pela amizade e companheirismo, mais principalmente aos amigos do Laboratório, Célio, Érika, Giovanni, Niuza, Paulo, Tereza Cristina, Vera, Valquíria e Yara pelos ensinamentos, broncas, conselhos e por fazerem com que o estágio se tornasse um âmbito de alegria mais ao mesmo tempo de conhecimento e aprendizagem.

E por fim aos meus companheiros de faculdade, o meu muito obrigada por cada momento que vivi com vocês, que esse laço que criamos nunca caia no esquecimento e que possamos sempre estarmos nos lembrando do quando foi bom esses anos. Amo vocês.