

Gabriella Lima Sampaio

**PESQUISA E QUANTIFICAÇÃO DE INIBIDOR DO FATOR
VIII: C EM PACIENTES PORTADORES DE
HEMOFILIA “A”**

Fortaleza
2003

Gabriella Lima Sampaio

Pesquisa e Quantificação de Inibidor do Fator VIII: C em pacientes portadores de Hemofilia “A”

Monografia apresentada como requisito final do Curso de Especialização em Hematologia e Hemoterapia do centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) e Universidade Federal do Ceará (UFC).

Orientador:

Dr. Gentil Claudino Galiza Neto

Co-orientador:

Dra. Ana Claudia de Menezes
sobreira

Fortaleza

2003

Aos meus pais, irmãos e familiares,
que mesmo à distância apoiaram e
acreditaram em mim e ao meu Chast
que sempre me deu forças para a
realização deste curso.

*“Tudo é ousado para quem nada se
atreve”*

Fernando Pessoa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
CEARÁ/HEMOCE

**PESQUISA E QUANTIFICAÇÃO DE INIBIDOR DO FATOR
VIII: C EM PACIENTES PORTADORES DE
HEMOFILIA “A”**

Gabriella Lima Sampaio

Fortaleza
2003

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	08
LISTA DE GRÁFICOS	09
RESUMO	10
SUMMARY	11
INTRODUÇÃO.....	12
MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	33

LISTA DAS TABELAS

1- Distribuição por idade dos 63 pacientes pesquisados.....	21
2- Distribuição por grau de hemofilia nos 63 pacientes.....	21
3- Distribuição da faixa etária por grau de intensidade clínica da doença.....	22
4- Pesquisa de inibidor VIII:C para os 63 indivíduos	22
5- Presença de inibidor VIII:C por quantificação	23
6- Quantificação do inibidor VIII:C de acordo com a idade	24
7- Pesquisa de inibidor VIII:C relacionado com o grau de hemofilia.....	24
8- Inibidor VIII:C por faixa etária	26

LISTA DE GRÁFICOS

1- Presença do inibidor do fator VIII relacionado com o grau da Hemofilia.....	25
2-Presença de inibidor do fator VIII por faixa etária.....	26

RESUMO

Neste trabalho estudamos a presença e quantificação de anticorpos dirigidos contra o fator **VIII:C** em pacientes com Hemofilia **A**, cadastrados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE. A pesquisa foi feita em 63 pacientes do sexo masculino, portadores de Hemofilia **A**, no período de agosto/2002 a março/2003. Dos 63 pacientes estudados, em 56 pacientes (88,9%) não foi detectada a presença do inibidor do fator **VIII:C** e em 07 (sete) pacientes (11,1%) foi observada a presença do inibidor, sendo que 04 (quatro) pacientes (6,4%) apresentaram inibidor de baixo título e 03 (três) pacientes (4,7%) apresentaram inibidor de alto título. A incidência do inibidor foi mais elevada entre os pacientes portadores de Hemofilia **A** grave.

SUMMARY

In this research is showed the quantification of the light factor's inhibitor from the Ceara's Center patients of Hematology and Hemoterapy (HEMOCE). Sixty three patients were studied in a period between august/2002 and march/2003. In all of them, 56 patients (88,9%) were not detecting the light factors inhibitor, and 07 patients (11,1%) were detect. whatever 04 patients (6,4%) were detected a low title of the inhibitor and 03 patients (4,7%) had high title. The inhibitor incidence was higher among patients wilt severe hemophilia A.

INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária, recessiva, relacionada ao cromossomo sexual X. Caracterizada pela deficiência da atividade coagulante do fator VIII, no qual chamamos de Hemofilia A (Hemofilia Clássica), ou do fator IX que é chamada de Hemofilia B (Doença de *Christmas*) (HEMOMINAS, 1995).

Dentro das coagulopatias hereditárias, as Hemofilias são as mais observadas, sendo a Hemofilia A, a mais comum, correspondendo cerca de 80% dos casos, acontecendo quase que exclusivamente em indivíduos do sexo masculino. Como as Hemofilias apresentam manifestações hemorrágicas semelhantes, não é possível distinguir a Hemofilia A da Hemofilia B, somente com base em critérios clínicos (VILANÇA *et al.*, 2001).

A Hemofilia A se deve a uma anomalia no gene que codificam o fator VIII. As mulheres com esse tipo de alteração apresentam apenas um dos cromossomos X marcado com o gene hemofílico, então dizemos que ela é “portadora” e por tanto não exibe a patologia na sua forma clínica (HEILMANN, 2001).

A doença nem sempre se manifesta na geração imediatamente seguinte à de um paciente hemofílico, podendo pular até algumas gerações. Além disso, o quadro hemorrágico varia bastante em função do grau de deficiência do fator VIII transmitido, podendo assim apresentar severidade de acordo com o grau, que podem ser (LORENZI, 1999):

- a) HEMOFILIA GRAVE: o nível de atividade do fator VIII deficiente é menor que 1%. Podendo ocorrer sangramento espontâneo ou sem causa aparente, principalmente nas articulações ou massas musculares, geralmente desde o aprendizado da marcha;
- b) HEMOFILIA MODERADA: o nível de atividade do fator VIII deficiente varia de 1% a 5%. Geralmente não ocorrem sangramentos espontâneos, porem quando ocorre algum traumatismo pode determinar quadros hemorrágicos extensos.

c) **HEMOFILIA LEVE**: o nível de atividade do fator deficiente varia de 6% a 25% do normal. Ocorrendo sangramento quando o organismo é submetido a *stress* cirúrgico, ou a procedimentos odontológicos, principalmente (HEMOMINAS, 1995).

A manifestação hemorrágica mais comum nos hemofílicos é a hemartrose, que ocorre principalmente na forma grave da doença. Nesse grau, as hemartroses começam aos 2 ou 3 anos de idade. As articulações mais acometidas são os joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros, coxo-femorais. Os hematomas musculares constituem a segunda causa mais comum de sangramentos em pacientes hemofílicos graves, podendo ocorrer espontaneamente ou após pequenos traumatismos. Uma manifestação comum nos hemofílicos é a hematúria, ocorrendo em 2/3 dos hemofílicos, em geral após 12 anos de idade. Sangramento na parede intestinal é incomum e pode acometer o estômago ou intestino, delgado ou grosso. Em geral há quadro de obstrução intestinal. O pseudotumor hemofílico é uma complicação pouco freqüente, porém grave, ocorre quando o volume de sangue num hematoma muscular é grande e a sua reabsorção é incompleta, de modo que o hematoma persiste como uma lesão cística encapsulada, contendo um material viscoso, podendo causar erosão nos tecidos ao redor, penetrar e perfurar as vísceras ou na pele podendo haver infecção secundária. O evento hemorrágico mais perigoso para o paciente é o sangramento intracraniano, havendo correlação entre a probabilidade de sua ocorrência e a gravidade da hemofilia. Contudo, a incidência da hemorragia intracraniana não parece aumentar nos pacientes com inibidores (VILANÇA, 2001; LEE, 1998).

Outros sangramentos como epistaxe, sangramento na mucosa oral, ferimentos profundos e injeções intramusculares de grande volume, podem aparecer em pacientes hemofílicos (VILANÇA, 2001).

A deficiência da atividade coagulante do fator **VIII: C** no plasma é característica da Hemofilia A. O fator **VIII** apresenta, aliada a sua atividade coagulante, antigenia própria (**VIII: Ag**), capaz de estimular a síntese de anticorpos específicos que inativa o gen responsável pela codificação do fator **VIII**, o qual se encontra localizado no braço longo do cromossomo **X** e é formado por 186.000 pares de bases (CASTILLO, 1995).

O fígado sintetiza todos os fatores da coagulação, incluindo o fator **VIII**, que também é aparentemente produzido em diferentes tecidos, como plaquetas, megacariócitos e células endoteliais.

O diagnóstico da Hemofilia A baseia-se na história clínica, no exame físico e nos exames laboratoriais.

O hemograma, em geral, é normal no paciente hemofílico, podendo apresentar anemia, na qual dependerá da intensidade do sangramento ou de outras condições associadas. Após hemorragia intensa pode haver neutrofilia. A presença de plaquetose pode ser reflexo de hemorragia aguda ou crônica. Porém, em alguns casos não se associa a presença de sangramento.

Como o fator **VIII** faz parte do mecanismo intrínseco da coagulação, os testes que avaliam esta via estarão alterados, havendo normalidade da contagem plaquetária, do tempo de sangramento (TS) e tempo de protrombina (TP). Contudo, a intensidade do prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) irá depender do nível de deficiência do fator (HEILMANN, VILANÇA, 2001).

Na presença de inibidor contra o fator **VIII**, a mistura do plasma normal ao plasma teste em geral não normaliza o TTPA, embora a incubação da mistura por 2 horas à 37°C possa ser necessária para detectar esse prolongamento persistente (MIGUEL, 2002).

O diagnóstico definitivo da Hemofilia A é feito através da dosagem do fator **VIII** e quando possível, a quantificação das atividades antigênicas do mesmo.

O tratamento de um paciente hemofílico pode ser feito sob demanda ou de maneira profilática. O tratamento de demanda deve ser instituído na presença das primeiras evidências de uma hemorragia, enquanto a profilaxia é feita visando um quadro hemorrágico. De início, a profilaxia é o melhor tratamento, sendo ela mantida em um tempo indefinido, até que não seja mais possível, começando de 01 a 02 anos de idade, tratando sempre as hemartroses e outros sintomas que aparecem (SOUZA, 1996; VILANÇA, 2001).

As manifestações hemorrágicas dos pacientes com Hemofilia A podem ser tratadas com a infusão do fator **VIII** deficiente, podendo este ser concentrado derivado do plasma ou concentrados de fator **VIII** preparado por engenharia genética.

CÁLCULO DA DOSE PARA O FATOR VIII:

$\text{Nº de unidades a serem infundidas} = \text{Peso (Kg)} \times (\% \text{ fator desejado} - \text{fator que o paciente possui})/2.$
--

A presença de inibidor no paciente hemofílico é suspeitada no momento em que o tratamento de reposição com o fator **VIII** torna-se menos eficaz ou até mesmo ineficaz. A suspeita clínica poderá ser confirmada pela realização do teste de mistura. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) de uma mistura 1:1 do plasma do paciente e de um *pool* de plasma normais permanecerá prolongado, sobretudo em presença de altos títulos de inibidor. Se o título foi baixo, será possível observar correção inicial, a qual será seguida, em todos os casos, por significativo prolongamento do TTPA depois da incubação da mistura a 37° C por pelo menos duas horas. Nos pacientes com Hemofilia A leve ou moderada, a presença do inibidor deve ser sempre suspeita quando se verificam episódios hemorrágicos semelhantes àqueles que se observam nos pacientes com Hemofilia A grave.

Os pacientes hemofílicos com inibidor apresentam um aumento dos níveis de anticorpos, o qual chamamos de resposta anamnética. O valor dessa resposta anamnética permite definir os pacientes como *high responders* (elevada resposta) e *low responders* (baixa resposta). Defini-se *high responders* os adultos, ou indivíduos com peso corporal superior a 40kg, com resposta anamnética superior a 5UB/ml e as crianças com respostas anamnéticas superior a 10 UB/ml ou com peso menor que 40kg (GRINGERI, 2001).

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes com inibidor incluem o uso de doses elevadas de concentrados de **F VIII** e o uso de agentes, como os concentrados de complexo protrombínico (CCP) e concentrados de complexo protrombínico ativado (CCPa), que são oriundos do plasma humano. Também o fator **VIII** porcino (de origem suína) é outra opção, mas não é usada no HEMOCE. Somente a erradicação do inibidor, através da imunotolerância, pode tornar o hemofílico passível de ser tratado novamente com uso de doses habituais de concentrados de fatores de coagulação, isso se dá, devido ao tratamento com altas doses e repetidas infusões de fator **VIII**, induzindo, assim, a “imunotolerância espontânea”, com desaparecimento do inibidor (GRINGERI, 2001).

A mais nova opção terapêutica para o tratamento de episódios hemorrágicos em Hemofilia A com inibidor, já disponível no Brasil, é o fator **VII** da coagulação ativada recombinante (**rFVIIa**). É produzido por tecnologia de DNA recombinante, e idêntico ao

fator **VII** ativado humano, sendo altamente purificado e livre do risco de contaminação viral humana por não conter material de origem plasmática em sua formulação, no Brasil ainda não é utilizado, devido ao seu alto custo (THOMPSON, 1999).

A escolha do tratamento é baseada na gravidade da hemorragia a ser tratada, necessitando avaliar o altíssimo risco de induzir uma resposta anamnética elevada, além de considerar a relação custo-benefício da terapia a empregar (MERCHÁN, 2000).

O presente trabalho tem como objetivo mostrar os pacientes hemofílicos com deficiência de fator **VIII:C** e que possui inibidor contra esse fator, sendo eles cadastrados no HEMOCE, no período de agosto/2002 a março/2003.

MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, foi examinado plasma de 63 pacientes portadores de Hemofilia A, todos cadastrados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE, entre o período de agosto de 2002 a março de 2003. Também foram investigados os prontuários dos pacientes pesquisados, contendo as seguintes informações: diagnóstico do paciente, idade, grau da Hemofilia.

Para a realização deste estudo, não foram estabelecidos critérios para os indivíduos aqui pesquisados, sendo eles pacientes de rotina ambulatorial.

A pesquisa de inibidor contra fator VIII é realizada como rotina de avaliação em todos os pacientes hemofílicos A.

Para a realização dos testes seguintes, o equipamento utilizado é o ST₄ – Stago semi-automático e método coagulométrico.

TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA (TTPA)

O TTPA é considerado um teste *screening* para a detecção dos fatores da via intrínseca da coagulação. Além disso, é também um teste sensível para a detecção de inibidor neutralizante específico e de interferência como é o caso do anticoagulante lúpico.

MATERIAIS E REAGENTES

- Banho-Maria à 37°C
- Tubos de plástico (12 x 75mm)
- Pipeta automática (100µl)
- Cefalina ativada (sílica)
- Cloreto de cálcio (0,025M)

PROCEDIMENTO

- Preparo 2 tubos:
 - TUBO 1 _ Controle incubado (incuba à 37°C, durante 2 horas).
 - TUBO 2 _ Mistura do paciente mais + controle (incubado à 37°C, durante 2 horas).
- Após 2 horas, realiza-se o TTPA dos tubos 1 e 2.
- Calcula-se a relação: TUBO 2 / TUBO 1, ou seja, TTPA da mistura dividido pelo TTPA do controle incubado.
- Resultado
 - A relação sendo menor ou igual a 1,25 ($R \leq 1,25$), significa que a pesquisa de inibidor deu negativa.
 - A relação dando maior que 1,25 ($R > 1,25$), o resultado é positivo (presença de inibidor), tendo assim, que quantificar o inibidor.

QUANTIFICAÇÃO DE INIBIDORES DO FATOR VIII

De acordo com a Federação Mundial de Hemofilia, o melhor método para quantificação de inibidor específico é o *Bethesda*, o qual foi utilizado.

O inibidor do fator **VIII** é quantificado através da mistura do plasma teste com igual volume de um *pool* de plasma normais. Após 2 horas de incubação, é determinada a atividade do fator residual do fator **VIII**, ou seja, que não foi neutralizado pelo inibidor específico.

MATERIAIS E REAGENTES

- Tubos de plástico (12 x 75mm)
- Banho-Maria à 37°C
- Pipeta automática (100µl)
- *Pool* de plasma normais
- Plasma deficiente em fator **VIII**

- Tampão *Owren*
- Cloreto de cálcio (0,025M)
- Cefalina ativada

PROCEDIMENTO

- Dilui-se o plasma teste 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 com tampão *Owren*.
- Dilui-se o *pool* de plasma normais (controle) 1:2 com o mesmo tampão. (100µl do tampão + 100µl do controle).
- Fazer as misturas:
 - MISTURA 1: Plasma do paciente (puro) + controle puro
 - MISTURA 2: Diluição 1:2 (paciente) + controle puro
 - MISTURA 3: Diluição 1:4 (paciente) + controle puro
 - MISTURA 4: Diluição 1:8 (paciente) + controle pura
 - MISTURA 5: Diluição 1:16 (paciente) + controle puro
 - MISTURA 6: Diluição 1:32 (paciente) + controle puro
- Incubar as misturas (M₁ a M₆) e o controle 1:2 por 2 horas à 37°C.
- Após incubação:
 - Dilui-se o controle 1:2 para 1:10 e coloca o resultado na curva de referencia.
 - Dilui-se todas as misturas 1:10, fazendo a dosagem do fator VIII (valor em segundos) e colocar na curva do fator.

CÁLCULO DO FATOR RESIDUAL

$\text{ATIVIDADE DO FATOR RESIDUAL (\%)} = \frac{\text{Ativ. do fator de cada uma das misturas} \times 100}{\text{Ativ. do fator do } \textit{pool} \text{ de plasmas normais 1:2}}$
--

Para utilizar a tabela *Bethesda*, deve-se considerar a primeira diluição que contenha atividade residual igual ou maior que 25%.

Encontrada a unidade correspondente à atividade residual, deve-se multiplica-la pela diluição do plasma teste.

TABELA DE UNIDADES *BETHESDA*

Atividade Residual (%)	Inibidor Unidade (Bethesda)	Atividade Residual (%)	Inibidor Unidade (Bethesda)	Atividade Residual (%)	Inibidor Unidade (Bethesda)
97	0,05	61	0,70	40	1,35
93	0,10	59	0,75	38	1,40
90	0,15	57	0,80	37	1,45
87	0,20	55	0,85	35	1,50
84	0,25	53	0,90	34	1,55
81	0,30	51	0,95	33	1,60
78	0,35	50	1,00	32	1,65
75	0,40	48	1,05	30	1,70
73	0,45	46	1,10	29	1,75
70	0,50	45	1,15	28	1,80
68	0,55	43	1,20	27	1,85
66	0,60	42	1,25	26	1,90
64	0,65	41	1,30	25	2,00

RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa foram baseados nas amostras de 63 pacientes do sexo masculino, portadores de Hemofilia A, cadastrados no HEMOCE.

Em relação à classificação dos pacientes de acordo com a idade, foram considerados como crianças, pessoas com idade menor ou igual a 12 anos e classificados como adultos aqueles com idade superior a 12 anos. Como veremos a seguir na tabela 1.

TABELA 1: *Distribuição por idade dos 63 pacientes pesquisados*

Indivíduos	Frequência	%
Crianças	25	39,7
Adultos	38	60,3
TOTAL	63	100

De acordo com o grau de hemofilia, nos 63 pacientes, terão os seguintes resultados apresentados na tabela 2.

TABELA 2: *Distribuição por grau de Hemofilia nos 63 pacientes*

Grau	Frequência	%
Leve	14	22,2
Moderada	26	41,3
Grave	23	36,5
TOTAL	63	100

A tabela 2 mostra o predomínio da Hemofilia moderada e grave com 41,3% e 36,5% respectivamente, sendo a Hemofilia leve de menor incidência nos indivíduos estudados (22,2%).

Na tabela 3, será observada a distribuição do grau de Hemofilia por faixa etária, para melhor esclarecimento.

TABELA 3: *Distribuição da faixa etária por grau de intensidade clínica da doença.*

Faixa Etária	Grau de Hemofilia			TOTAL
	Leve	Moderada	Grave	
Crianças	7	9	9	25
Adultos	7	19	12	38
TOTAL	14	28	21	63

Conforme os resultados da tabela 3, pode-se observar que 28% das Hemofilias nas crianças são leves, 36% moderadas e 36% graves. Na fase adulta 18,4% possui Hemofilia leve, 50% Hemofilia moderada e 31,6% Hemofilia grave.

A próxima tabela mostra a pesquisa do inibidor contra fator VIII de acordo com os 63 resultados obtidos das análises dos pacientes estudados.

TABELA 4: *Pesquisa de inibidor VIII:C para os 63 Indivíduos*

Inibidor	Frequência	%
Negativo	56	88,9
Positivo	7	11,1
TOTAL	63	100,0

Percebe-se que pelo exposto na tabela 4, dos 63 pacientes hemofílicos A, 88,9% deles não possui inibidor, enquanto que 11,1% apresentam resultados positivos para inibidor.

Na tabela 5, vamos observar a presença de inibidor **VIII: C** e sua quantificação de acordo com o título apresentado.

TABELA 5: *Presença de inibidor VIII: C por
Quantificação*

Presença de Inibidor VIII:C	Classificação do Inibidor			TOTAL
	Ausente	Baixo Título	Alto Título	
Negativo	56	0	0	56
Positivo	0	4	3	7
TOTAL	56	4	3	63

De acordo com a Associação Italiana dos Centros de Hemofilia (A.I.C.E.) a resposta anamnética é baixa, isto é, com títulos de inibidor inferior ou igual a 5UB/ml nos adultos e inferior ou igual a 10UB/ml nas crianças. Devido a esses dados, chegou-se a conclusão de que 6,4% dos pacientes possuem inibidor de baixo título e 4,7% possuem inibidores de alto título, chegando ao total de 11,1% de pacientes com auto-anticorpo contra o fator **VIII: C**.

Para a quantificação do inibidor (em UB), observou-se os seguintes resultados, apresentados na tabela 6.

TABELA 6: *Quantificação do inibidor VIII:C de acordo com a idade*

Quant. Inib. (UB)	Freq.	%
Zero	56	88,9
Adulto $\leq 5,0$	0	0
Adulto $> 5,0$	3	4,7
Criança ≤ 10	4	6,4
Criança > 10	0	0
TOTAL	63	100

De acordo com a tabela 6, 56 pacientes (88,9%) não apresentaram inibidor. No adulto é considerado inibidor de alto título, quando a quantificação é maior que 5UB, sendo verificado em 3 indivíduos adultos (4,7%) a presença do mesmo. Nenhum dos adultos teve inibidor de baixo título. Das crianças estudadas 04 delas (6,4%) apresentaram inibidor de baixo título sendo menor ou igual a 10UB, e nenhuma delas apresentou inibidor de alto título, considerando que em crianças o mesmo é maior que 10UB.

É importante avaliar a pesquisa de inibidor de acordo com o grau de Hemofilia, que se encontra ilustrado na tabela abaixo.

TABELA 7: *Pesquisa de inibidor VIII: C relacionado com o grau de hemofilia*

Grau de Hemofilia	Pesquisa de inibidor		TOTAL
	Negativo	Positivo	
Leve	14	0	14
Moderada	25	1	26
Grave	17	6	23
TOTAL	56	7	63

A tabela 7 mostra que 22,2% dos pacientes com hemofilia leve não possuem inibidor, 40,3% dos pacientes com hemofilia moderada não apresentam inibidor, sendo 1,0% positivo, e 9,5% dos hemofílicos graves apresentam inibidor contra **F VIII**, com 27% negativos quanto à presença do fator anti-hemofílico. Havendo, então, predominância de hemofílicos graves contendo a presença de inibidor.

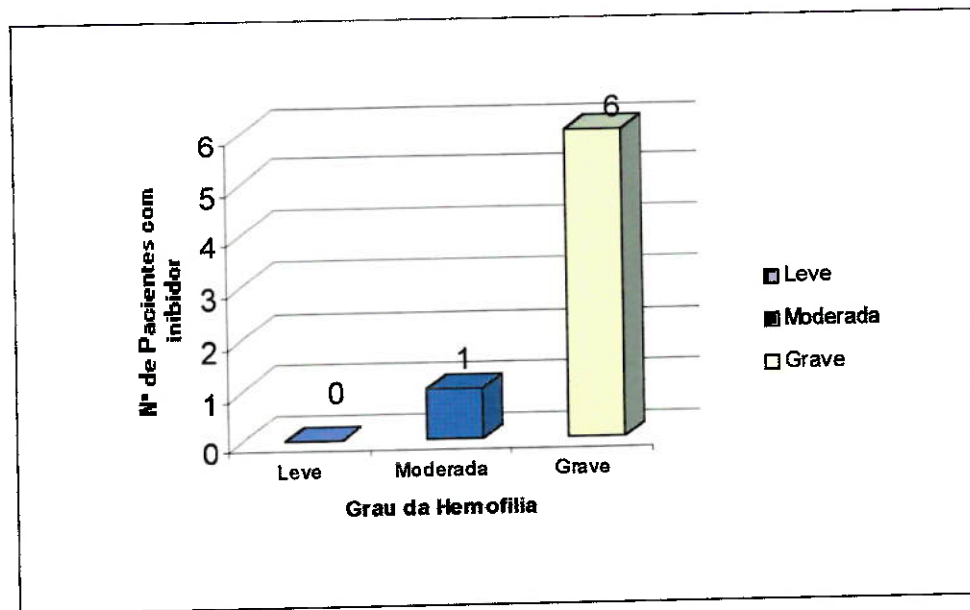


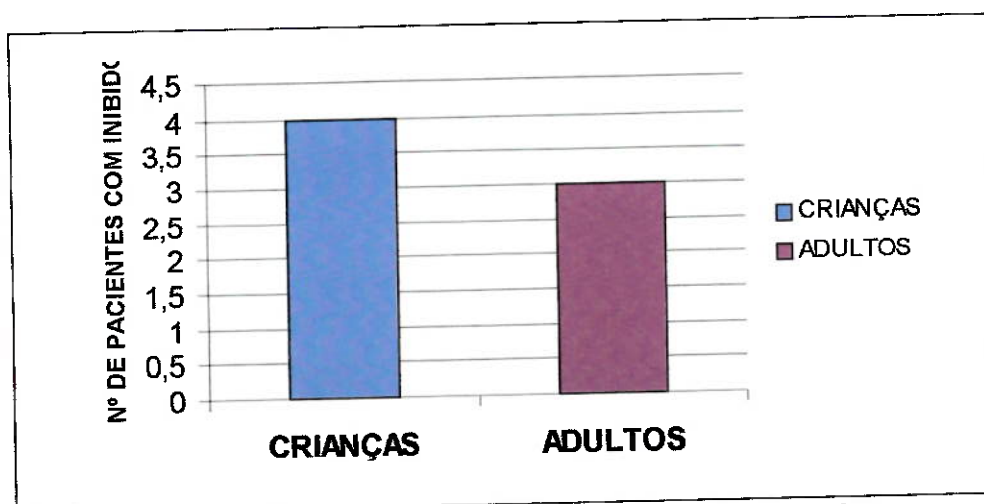
GRAFICO 1: *Presença do inibidor de Fator VIII relacionado com o grau da hemofilia.*

Agora vamos observar a presença de inibidor **VIII:C** de acordo com a faixa etária de cada paciente aqui visto.

TABELA 8: *Inibidor VIII: C por faixa etária*

Faixa Etária	Inibidor VIII: C		TOTAL
	Negativo	Positivo	
Crianças	21	4	25
Adultos	35	3	38
TOTAL	56	7	63

A tabela 8 mostra que há predominância de inibidores em crianças, correspondendo 6,4%, sendo menor nos adultos com 4,7% dos pacientes.

**GRÁFICO 2:** *Presença do inibidor de fator VIII por faixa etária.*

DISCUSSÃO

A Hemofilia é uma desordem hemorrágica hereditária de origem genética e congênita, ligada ao sexo masculino, e que se caracteriza pela deficiência da atividade do fator **VIII**. O nível médio normal da atividade de fator **VIII** é de 100%, variando de 50% a 180%. A incidência de fenômenos hemorrágicos, com referencia à sua localização alcança o índice de 13% na musculatura, mas afeta essencialmente as articulações com valores que quase chegam a 80%.

O fator **VIII** ou fator anti-hemofílico (FHA) é uma molécula de grande tamanho (265 Kda) e compreende dois fatores: o fator coagulante (**VIII: C**) e o fator de *Von Willebrand* (**VIII: VW**) ambos com participação em locais diferentes no mecanismo hemostático. Um, em cada 10.000 indivíduos do sexo masculino, nasce com deficiência ou disfunção da molécula do fator **VIII**, esse distúrbio é o que chamamos de Hemofilia **A**.

Como os fatores de coagulação **VIII** estão ausentes ou seriamente diminuídos nos hemofílicos, a sua reposição pode levar ao aparecimento de inibidor (anticorpos) dirigido contra esses fatores, uma vez que, são reconhecidos como “proteínas estranhas” pelo sistema imunológico do paciente hemofílico. O aparecimento de inibidor pode tornar o tratamento da Hemofilia mais complicado, uma vez que com a atividade do anticorpo ocorre a neutralização da atividade do fator de coagulação que está sendo repostado. Quanto maior a quantidade (título) do inibidor, maior é sua capacidade de resposta contra o fator **VIII**, considerando inibidor de alto título maior ou igual a 5UB/ml para adulto e 10UB/ml para crianças, ainda podendo haver pacientes com inibidor, no qual o seu desaparecimento é espontâneo (inibidor transitório).

De acordo com a Associação Italiana dos Centros de Hemofilia (A.I.C.E.), deve ser considerado na avaliação do risco de inibidor, o tipo de paciente em questão.

Neste trabalho foram pesquisados 63 (sessenta e três) pacientes, todos do sexo masculino, portadores de Hemofilia **A** e cadastrados no HEMOCE, incluindo entre estes crianças e adultos. Com a dosagem de inibidor dando positivo, foi feito sua quantificação, onde serão discutidos seus resultados adiante.

De todos os pacientes observados, a distribuição de acordo com o grau de hemofilia foi a seguinte: 14 pacientes (22,2%) possuem hemofilia leve, 26 pacientes (41,3%) com grau moderado e 23 indivíduos acometidos (36,5%) possuem hemofilia grave.

Com os resultados obtidos acima, conclui-se que desses 14 pacientes (22,2%) com Hemofilia leve, nenhum possui inibidor, já dos 26 indivíduos (41,3%) com Hemofilia moderada, apenas 01 possui inibidor (1,6%) e dos 23 pacientes (36,5%) com hemofilia grave, 06 deles (9,5%) foram positivos quanto à presença do inibidor, correspondendo o total de 07 indivíduos com ~~auto~~-anticorpo.

No entanto, os achados estão condizentes com os de Shapiro, S.; Lee, G.R. e Zago, M.A., que também encontraram maior incidência de inibidor entre os portadores de Hemofilia grave.

Verificou-se que os estudos mostram a prevalência do inibidor do fator **VIII: C**, presente em 9,5% dos pacientes hemofílicos **A**, condizendo com a Associação Italiana dos Centros de Hemofilia (A.I.C.E.), onde está confirmada a presença de inibidor entre 07% a 18% dos pacientes.

Desses 63 pacientes estudados, 25 foram crianças (<12 anos), correspondendo a 39,7% do total, enquanto 38 foram adultos, que correspondem a 60,3%. Do total, apenas 07 pacientes (11,1%) tiveram a pesquisa de inibidor positiva. Em crianças, a presença de inibidor foi maior do que no adulto, pois no total de 07 indivíduos (11,1%) com inibidor, 04 foram crianças (6,3%) e 03 foram adultos (4,7%), não havendo diferença significativa entre adultos e crianças com respeito à presença de inibidor.

Todas as crianças que apresentaram inibidor (6,3%), têm Hemofilia grave, assim confirmando o que está presente na Associação Italiana dos Centros de Hemofilia (A.I.C.E.), no qual diz que os pacientes com maior risco de desenvolvimento de inibidor são as crianças com Hemofilia grave, quando expostas aos primeiros tratamentos com concentrado de fator **VIII**. Nos adultos, dos 03 que possuem inibidor (4,7%) apenas 01 é Hemofilia moderada, os outros 02 são hemofílicos graves.

Existe inibidor que pode não causar efeitos clínicos relevantes e que, portanto pode facilmente passar despercebido, o qual é chamado de inibidor transitório, que apresenta baixo título e desaparece espontaneamente, correspondendo cerca de 30% dos pacientes com inibidor.

CONCLUSÃO

A presença de inibidor do fator **VIII:C** nos 63 pacientes portadores de Hemofilia **A**, foi de 11,1%, sendo que 6,4% possuíam inibidor de baixo título, e 4,7% inibidor de alto título.

Constatou-se que a presença de auto-anticorpos contra fator **VIII** foi mais freqüente em pacientes portadores de Hemofilia **A** grave.

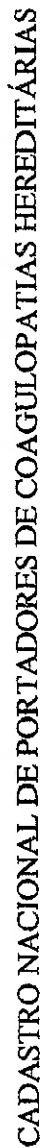
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMIL, M. *et al.* Hemofilia A e transplante hepático. **ABO: revista de medicina transfusional**, n. 4, p. 44 – 45, dez. 2000.
2. BEETON, K. *et al.* La Rehabilitación de la Disfunción Muscular en la Hemofilia. **El tratamiento de la Hemofilia**, Canada, n. 24, p. 1- 9, Mar. 2001.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. **Normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados**. Brasília, 1994. 76p.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. **Normas técnicas para o tratamento de Hemofilia**. Brasília, 1994. 36p.
5. CASTILLO, R.; MARGALL, S.; MONTEAGUDO, J. Hipocoagulabilidades congêntas. Hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y procesos afines. *In*: Sans – Sabragen, J. **Hematología Clínica**. 3 ed. Barcelona: Mosby. 1995. p. 499 – 514.
6. CLERC, J.M. Coagulation disorders. *In*: Rodak, B.F. **Diagnostic Hematology**. 1 ed. EUA: W.B. Saunders Company. 1995. p.511 – 547.
7. DENIZ, M.J. Hemofilia: aspectos clínicos. **ABO: revista de medicina transfusional**, Liboa, n. 7, p. 5 – 10, Set. 2001.
8. FISCHBACH, D.P.; FOGDALL, R.P. **Coagulation: fundamentos**. Buenos Aires: Panamericana, 1985.
9. FOBES, C. Clinical Aspect of the Genetic Disorders of Coagulation. *In*: Ratnoff, O.; Forbes, C. **Disorders of Hemostases**. 3 ed. EUA: W.B. Saunders company. 1996. p. 138 – 173.
10. GIANGRANDE, P. Actualización sobre escasez de factor. **El mundo de la Hemofilia**, v. 8, n. 4, p. 5, Dec. 2001.
11. GILES, A.R. *et al.* Suggestions for the Management of Factor VIII Inhibitors. **Treatment of Hemophilia**. Canada, v. 2, n. 10, p. 2 – 6, Dez. 1997.
12. GRINGERI, A.(org.). **Associação Italiana dos Centros de Hemofilia (A.I.C.E.): Normas para o tratamento dos pacientes com inibidores dos fatores da coagulação**. Amico, E.A. São Paulo: [s.n.], 2001. 61p.
13. HEILMANN, M.G. **Manual de hemostase**. Teles, M.G.A. Fortaleza: UFC, 2001. 241p.

14. HEMOMINAS, F. **Normas para atendimento aos hemofílicos e portadores de coagulopatias congênitas**. Minas Gerais: [s.n.], 1995. v. IV.
15. JONES, P. La FNH da la Bienvenida a un nuevo patrocinador Jan Willen Andre de la Port: Un rebelde con causa. **El mundo de la Hemofilia**, v. 8, n.2, p.1 – 3, Jun. 2001.
16. LEE, G.R. *et al.* Distúrbios hereditários da coagulação. *In*: Bithell, T.C. Wintrobe- **Hematologia Clínica**. 9 ed. São Paulo: Manole, 1998. p.1562 – 1567.
17. LORENZI, T.F. Patologia da hemostasia. *In*: _____. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 2 ed. São Paulo: MEDSI, 1999. Cap. 5, p. 521-602.
18. MAHONY, B. Escasez de productos de factor VIII. **El mundo de la Hemofilia**, v. 8, n. 2, p. 4 – 5, Jun. 2001.
19. MAHONY, B. La dualidad en el cuidado de la Hemofilia. **El mundo de la Hemofilia**, V. 9, n. 1, p. 3, Mar. 2002.
20. MAHONY, B. Productos derivados del plasma y biotecnológicos: ¿cuál es el futuro de la terapia para la hemofilia? **Artículos ocasionales**, Canada, n. 1, p. 1 – 9, Jun. 1999.
21. MAHONY, B. Sociedades de Hemofilia: Desafios y Desarrollo. **El Desarrollo de organizaciones de Hemofilia**, [s.l.], n. 1, p. 1 – 19, Ene. 2000.
22. MERCHÁN, E.C.R. Las hemorragias articulares (hematrosis) en la hemofilia. **El tratamiento de la Hemofilia**, Madrid, n. 23, p. 1 – 4, Nov. 2000.
23. MIGUEL, J.F.S.; GUIJO, F.M. Mipocoagulabilidade. *In*: _____. **Cuestiones en Hematologia**. 2 ed. Espanha: Harcourt, 2002. Cap. 21, p.191- 204.
24. PAGE, D. Escasez Mundial de factor VIII continuará Hasta mediados del 2002. **El mundo de la Hemofilia**, v. 8, n. 3, p. 1 – 3, Sep. 2001.
25. SHAPIRO, A.D. Trastornos de la función plaquetária. **El tratamiento de la Hemofilia**, Canada, n. 19, p. 1 – 12, Oct. 1999.
26. SHAPIRO, S.; RAJAGOPLAN, V. Hemorrhagic Disorders Associated With Circulating Inhibitors. *In*: Ratnoff, O.; Forbes, C, **Disorders of Hemostasis**. 3 ed. EUA: W.B. Saunders Company. 1996. p. 208 – 219.
27. SOUZA, M.H.L.; RÊGO, M.M.S. Principais doenças hematológicas *In*: _____. **Princípios de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro: Alfa Rio, 1996. 153p. Cap.12, p.149 – 150.

28. THOMPSON, A.R. Terapia génica para las hemofilias. **El tratamiento de la Hemofilia**, EUA, n. 18, p. 1 – 8, Sep. 1999.
29. VERRASTRO, T. Hemostasia. *In: Verrastro, T. et al. Hematologia e Hemoterapia: fundamentos da morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Atheneu, 1996. Cap. 18, p. 181-191.
30. VILANÇA, P.R.; CARNEIRO, J.D.A. *et al.* Hemofilias. *In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. Hematologia: fundamentos e prática*. São Paulo: Atheneu, 2001. Cap. 73, p. 803-818.

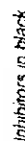
ANEXOS



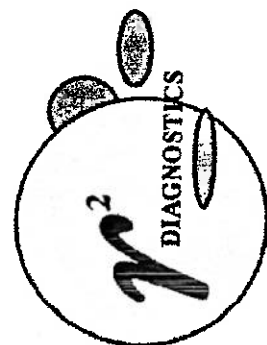
Instituição: Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará - Hemoce
Endereço: Av. José Bastos, 3390
Telefone (85) 433.44.00
Estado: Ceara Fax (85) 433.44.20 E-mail : r4151@bol.com.br
Responsável Técnico: Dra. Rosângela Ribeiro

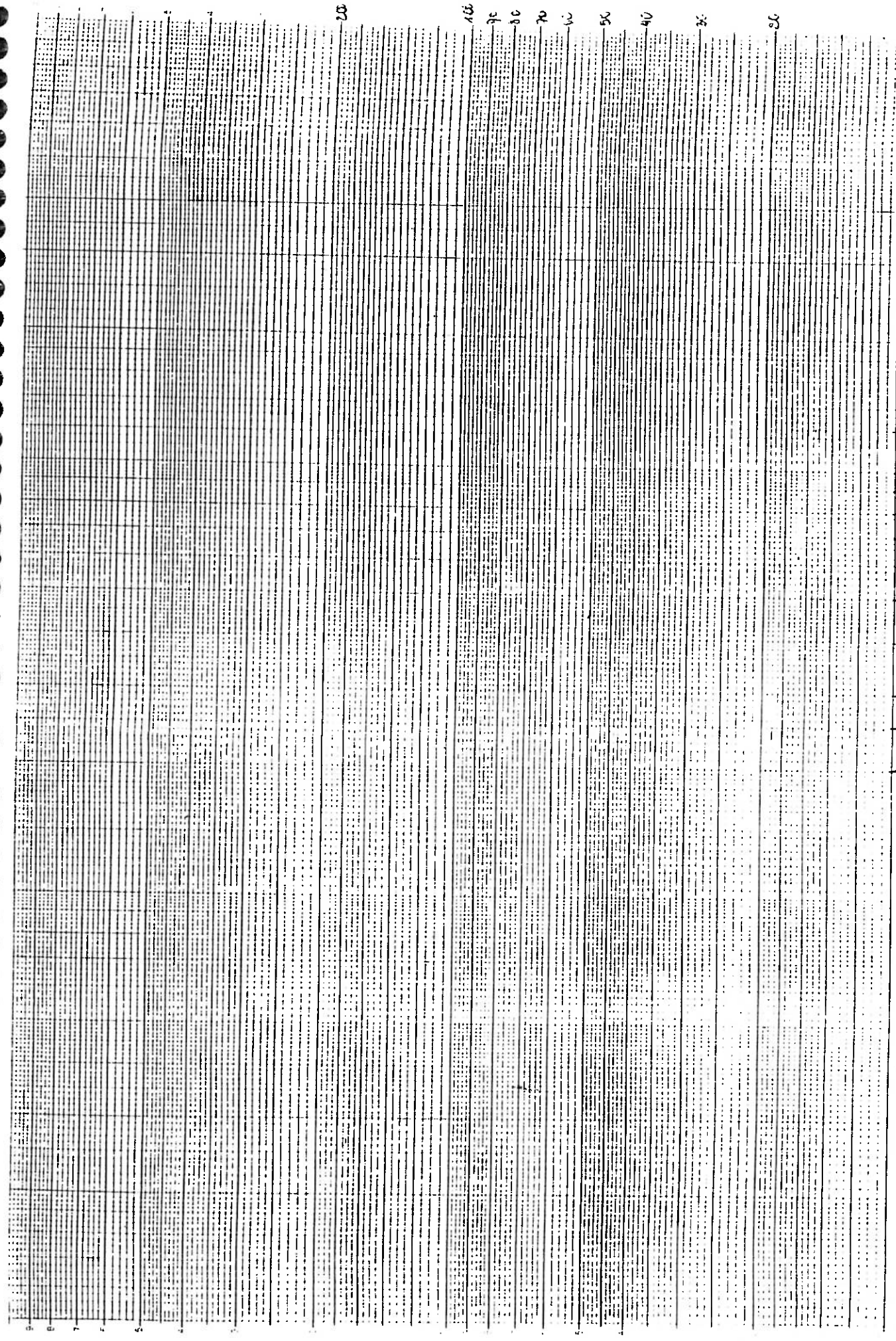
[illegible]

Onde: M = Masculino; F = Feminino; A = Hemofilia A; B = Hemofilia B; G = Grave; M = Moderada; L = Leve; S/N = Sim ou Não; P/N = Positivo ou Negativo; NT = Não tem sorologia



412 South Lafayette
South Bend, IN U.S.A. 46601
Phone: (219) 288-4377 • 80
Fax: (219) 288-2272





20 25 30 40 50 60 70 80 90 100
(1/40) (1/20) (1/10)

20

10

30

80

70

60

50

40

30

20