

Hemofilias

Paula Ribeiro Villaça • Jorge David Aivazoglou Carneiro • Elbio Antonio D'Amico • Erica Okazaki

A hemofilia A (hemofilia clássica) e a hemofilia B (doença de Christmas) são doenças hemorrágicas hereditárias, decorrentes de deficiências quantitativas ou qualitativas dos fatores VIII e IX, respectivamente.^{1,2} As hemofilias são herdadas como condições recessivas ligadas ao cromossomo X, acometendo quase que exclusivamente indivíduos do sexo masculino.

EPIDEMIOLOGIA

A hemofilia A corresponde a 80% dos casos e sua prevalência é de cerca de 1/5.000 nascimentos do sexo masculino. A prevalência da hemofilia B é estimada em 1/30.000 nascimentos do sexo masculino.³ Não existe um grupo étnico que apresente uma maior ou menor incidência dessa doença.¹

De acordo com o Registro de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde (<http://portal.saude.gov.br/saude>), no ano de 2007, 8.172 pacientes hemofílicos (6.881 hemofílicos A e 1.291 hemofílicos B) estavam cadastrados no Brasil. Em 2010, após a criação de um cadastro com controle nacional, o HemovidaWeb Coagulopatias, esse número de pacientes ultrapassa 10 mil casos cadastrados no Brasil.

GENÉTICA

As hemofilias são doenças de transmissão recessiva ligada ao cromossomo X, sendo transmitidas a indivíduos do sexo masculino através de mães portadoras da mutação. No entanto, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação *de novo*, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto.^{1,2} Portanto, nem sempre a história da presença de outros casos na família é observada, como acontece nos casos chamados esporádicos, ou isolados da doença.

Os genes que codificam os fatores VIII e IX estão localizados no braço longo do cromossomo X. Os defeitos genéticos da hemofilia A compreendem deleções, inserções e mutações por todo o gene do fator VIII.⁴ Aproximadamente 40% dos casos de hemofilia A grave

são causados pela inversão do intron 22 do gene do fator VIII.^{1,2,4} Como o gene do fator IX tem aproximadamente um terço do tamanho do fator VIII, suas mutações genéticas são mais facilmente identificáveis, não havendo relatado nenhuma mutação recorrente como observado para hemofilia A.^{1,4}

Em indivíduos do sexo masculino que não possuam o alelo normal, a deficiência manifesta-se clinicamente como hemofilia (Figura 66.1, geração I, n 1). O indivíduo afetado não irá transmitir a doença aos filhos (Figura 66.1, geração II, n^{os} 2 e 3) porque o cromossomo Y é normal. Contudo, todas as suas filhas serão portadoras de um alelo alterado (mulheres portadoras de hemofilia), uma vez que herdam o cromossomo X paterno (Figura 66.1, geração II, n^{os} 1 e 4). A maioria dessas mulheres será clinicamente normal por causa da presença do alelo normal materno. A mulher portadora poderá transmitir a doença para 50% dos seus filhos (Figura 66.1, geração III, n^{os} 4 e 5) e o estado de portadora para 50% de suas filhas (Figura 66.1, geração III, n^{os} 3 e 8).

As mulheres quando portadoras do gene mutante são habitualmente assintomáticas. A proporção com a qual o gene anormal é suprimido pelo alelo normal nas mulheres portadoras de hemofilia varia de acordo com o fenômeno da inativação randômica dos cromossomos X (hipótese de Lyon).² Isto faz com que as taxas do fator VIII apresentem grandes variações, muitas vezes sobrepondo-se aos valores normais. Os estudos mostram que os ensaios de atividade do fator VIII detectam 35 a 75% das portadoras. Desse modo, a demonstração de níveis plasmáticos subnormais do fator VIII, através dos métodos usuais, sugere fortemente a presença do estado de portadora. Por outro lado, a presença de valores plasmáticos normais não exclui essa condição.² Portanto, a quantificação isolada do fator VIII coagulante plasmático não permite fazer o diagnóstico preciso da situação de portadora.¹

Para a ocorrência de mulheres hemofílicas, existem as seguintes possibilidades:

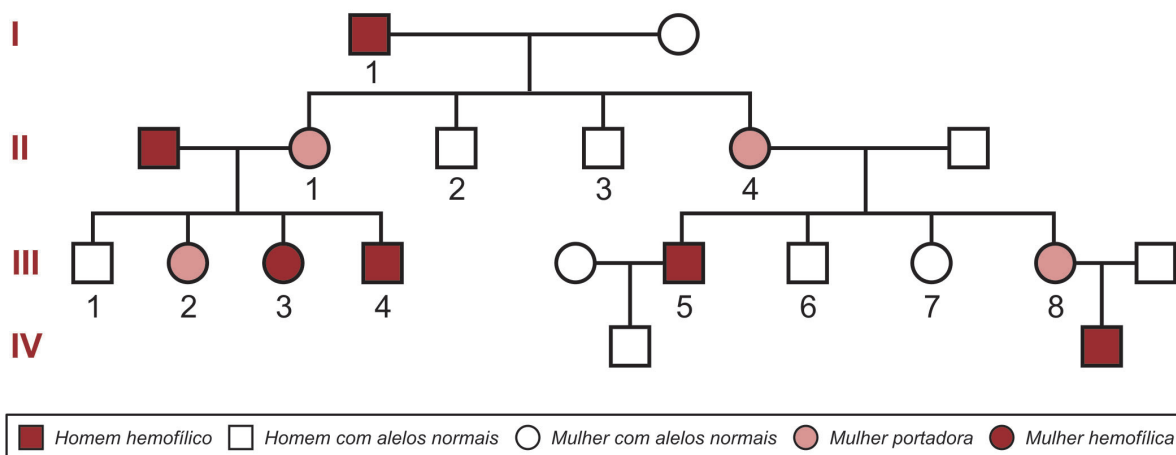


Figura 66.1 Herança da hemofilia A e B: ambas as doenças apresentam o mesmo padrão de herança porque tanto o gene do fator VIII como o do fator IX estão no braço longo do cromossomo X. Como a mulher tem dois cromossomos X, ela pode ter os dois alelos normais, pode ser portadora (ou seja, heterozigota) ou muito raramente hemofílica (quando é homozigota). O homem, tendo apenas um cromossomo X, somente pode ser normal ou hemofílico. O homem hemofílico transmite o gene anormal para todas as suas filhas, enquanto a mulher portadora pode transmitir o gene alterado para metade de seus descendentes, ou seja, das filhas, 50% podem ser portadoras e dos filhos, 50% podem ser hemofílicos.

- a) a forma mais comum é a observada numa minoria de mulheres heterozigotas, onde a “lyonização” é extrema, resultando na inativação do alelo normal na maioria das células e, conseqüentemente, em valores extremamente baixos do fator VIII coagulante;
- b) resultado da união de um hemofílico com uma mulher portadora, o que é um evento pouco frequente;
- c) presença de um alelo mutante em uma mulher com somente um cromossomo X, como no mosaïcismo para a síndrome de Turner (genótipo XX/XO),^{1,4} e
- d) raros casos de hemofilia A transmitida como doença autossômica dominante, decorrente de uma nova mutação, devendo a hemofilia A ser diferenciada da doença de von Willebrand subtipo 2N.¹

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DAS HEMOFILIAS

O diagnóstico confirmatório da hemofilia A e B baseia-se na quantificação da atividade coagulante dos fatores VIII e IX, respectivamente. A suspeita diagnóstica baseia-se na história clínica hemorrágica e/ou antecedente familiar.

► Exames laboratoriais

Como os fatores VIII e IX fazem parte do mecanismo intrínseco da coagulação, os testes que avaliam essa via estarão anormais, havendo normalidade da contagem plaquetária, do tempo de sangramento e do Tempo de Protrombina (TP).² Contudo, a intensidade do prolongamento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativado (TTPa) irá depender da gravidade da hemofilia e do reagente utiliza-

do.⁵ Nos pacientes com mais de 20% do fator VIII, o TTPa está discretamente prolongado ou no limite superior da normalidade. O prolongamento do TTPa é normalizado ao se adicionar igual volume de plasma normal. Na presença de inibidor para fator VIII, ou mais raramente para fator IX, a mistura do plasma normal ao plasma teste pode não normalizar o TTPa, embora a incubação da mistura por 2 horas a 37 °C possa ser necessária para detectar esse prolongamento, no caso do inibidor para o fator VIII.⁵

► Classificação

A frequência e a gravidade do quadro hemorrágico estão, geralmente, relacionadas com as concentrações plasmáticas do fator deficiente, de modo que a gravidade da doença é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator.^{1,2} De modo geral, as hemofilias A e B são classificadas em graves, moderadas e leves, correspondendo a níveis plasmáticos do fator VIII ou IX inferiores a 1%, entre 1 e 5% e > 5 até 40%, respectivamente⁶ (Tabela 66.1).

O paciente hemofílico grave terá história de hemorragias desde a infância, com o aparecimento posterior de sangramentos intra-articulares, hematomas musculares pós-traumáticos e mesmo espontâneos. A presença de sangramentos pós-exodontias e procedimentos cirúrgicos, principalmente amidalectomia, é outro sintoma característico. As formas leves de hemofilia podem trazer problemas diagnósticos, especialmente se o paciente nunca foi submetido a cirurgia. A história de manifestações hemorrágicas nos indivíduos do sexo masculino da família materna é importante para a orientação diagnóstica e para a avaliação da gravidade da doença.

Tabela 66.1

► Classificação clínica das hemofilias e frequência das manifestações hemorrágicas.

Classificação	Nível de fator VIII ou IX	Características clínicas	Frequência	
			Hemofilia A	Hemofilia B
Grave	< 1% (< 0,01 U/mL)	a) Sangramentos espontâneos desde a infância b) Hemartroses e outras manifestações hemorrágicas espontâneas frequentes	70%	50%
Moderada	1-5% (0,01-0,05 U/mL)	a) Hemorragia secundária a trauma pequeno ou cirurgica b) Hemartroses espontâneas	15%	30%
Leve	>5-40% (>0,05-0,40 U/mL)	a) Hemorragias secundárias a traumatismos e cirurgias b) Raramente sangramento espontâneo	15%	20%

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As hemofilias A e B exigem diferenciação específica entre elas para o tratamento adequado. A diferenciação com a hemofilia B é feita através das dosagens dos fatores VIII e IX.

O diagnóstico diferencial entre a hemofilia A e a doença de von Willebrand é feito através do estudo da atividade antigênica e funcional do fator von Willebrand (vide Capítulo 67).^{1,4}

As hemofilias A e B devem ser diferenciadas das outras deficiências da via intrínseca, que causam prolongamento do TTPa. A deficiência do fator XI acomete homens e mulheres, apresentando diátese hemorrágica mais leve do que as hemofilias. As deficiências dos fatores XII, precalicreína e cininogênio de alto peso molecular, embora apresentem prolongamento do TTPa, não cursam com manifestações hemorrágicas.²

No caso da deficiência combinada dos fatores V e VIII, além do prolongamento do TTPa há prolongamento do TP e redução dos níveis dos fatores VIII e V (ao redor de 15-20%), não associados à doença hepática. A hemofilia B é diferenciada da deficiência de vitamina K através da normalidade das concentrações plasmáticas dos fatores II, VII e X.^{1,2}

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como as hemofilias apresentam manifestações hemorrágicas semelhantes, não é possível distinguir a hemofilia A da hemofilia B somente através de critérios clínicos. As hemofilias caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de sangramentos, que ocorrem após traumatismos de intensidade mínima. Contudo, muitas manifestações hemorrágicas peculiares às hemofilias, como as hemartroses e os sangramentos musculares, muitas vezes acontecem sem associação com traumas evidentes. Uma vez que a função plaquetária é normal, não há sangramentos após pequenos ferimentos cortantes.

Os pacientes com deficiências graves apresentam manifestações hemorrágicas de repetição e hemartroses gra-

ves, as quais, quando não tratadas adequadamente, evoluem para artropatias crônicas e incapacitantes. Esses pacientes estão sujeitos a hemorragias graves, que podem comprometer órgãos vitais.^{1,2}

Na hemofilia moderada, os hematomas e hemartroses nem sempre estão associados a traumatismos evidentes. Embora essas últimas manifestações não sejam tão intensas quanto na hemofilia grave, se não tratadas adequadamente poderão evoluir com instabilidade articular, resultando em sangramentos importantes e frequentes, fazendo com que a doença se expresse de maneira mais grave do que poderia indicar o nível plasmático do fator deficiente.^{1,4} Nas formas leves de hemofilia, os sangramentos somente ocorrem após traumas ou cirurgias, porém podem apresentar hemartroses espontâneas, especialmente em articulações onde previamente ocorreu hemorragia pós-traumática não tratada corretamente.¹ Muitas vezes, essa forma de hemofilia é diagnosticada somente na idade adulta.⁴ Quando o nível plasmático do fator deficiente é superior a 40% não há manifestações hemorrágicas.

No período neonatal somente surgem sangramentos se o recém-nascido é submetido a traumatismos ou cirurgias (por exemplo, postectomia). As manifestações hemorrágicas surgem quando começam a engatinhar. Nessa ocasião os sangramentos orais são frequentes, principalmente os originados da mordedura da língua e dos lábios, tendendo a ser intermitentes e podendo persistir por semanas. Quando a criança começa a andar, surgem as hemorragias articulares e musculares, além das equimoses pós-traumáticas.^{1,2}

A expressão clínica do defeito genético da hemofilia A varia de família para família, porém, numa mesma família, a gravidade das manifestações clínicas e das alterações laboratoriais são relativamente constantes.^{1,2} O aparecimento de manifestações clínicas mais graves, dentro da mesma família, faz pensar no desenvolvimento de inibidor ou de lesão anatômica que predis põem a sangramentos frequentes ou graves.

► Hemartroses

As hemartroses constituem as manifestações hemorrágicas mais comuns dos hemofílicos, principalmente na forma grave² (Figura 66.2). As articulações mais acometidas são os joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros, coxofemorais e punhos.¹ Nos pacientes com hemofilia grave, as hemartroses usualmente começam aos 2 ou 3 anos de idade. As hemartroses são, geralmente, espontâneas ou sem traumatismo evidente.

Muitos pacientes irão apresentar uma articulação com sangramentos mais frequentes, por causa das alterações crônicas que resultam na artropatia hemofílica^{7,8} (Figura 66.3).

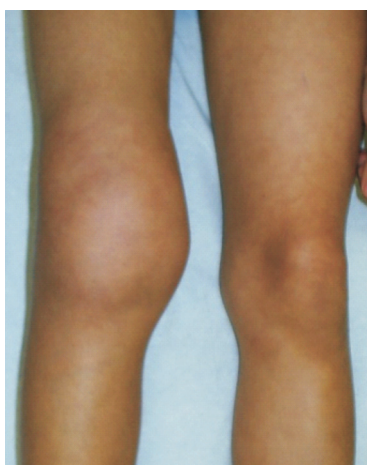


Figura 66.2 Hemartrose em joelho direito em hemofílico A grave.



Figura 66.3 Artropatia hemofílica (joelhos, cotovelos e tornozelos).

► Hematomas

Os hematomas musculares constituem a segunda causa mais comum de sangramento em pacientes hemofílicos graves, podendo ocorrer espontaneamente ou após pequenos traumatismos (Figura 66.4). Quando pequenos e superficiais, os hematomas são autolimitados e não apresentam maior significado clínico, exceto o desconforto local.¹ Contudo, em pacientes com hemofilia grave eles podem aumentar progressivamente e dissecar em todas as direções, acarretando consequências muito sérias, devido à compressão de estruturas nobres.^{4,8} Os hematomas, quando não tratados adequadamente, podem resultar em organização fibrosa, com contratura muscular.⁸ Hematomas de faringe e de retrofaringe podem ser secundários a faringites virais. Hematomas musculares no antebraço podem causar paralisia dos nervos mediano ou ulnar ou a contratura isquêmica da mão (Síndrome de Volkmann). Sangramentos na panturrilha podem levar à paralisia do nervo fibular, ou outros nervos, ou a deformidade fixa em equinovaro do tornozelo.^{1,2,8}

Um hematoma particularmente importante é o que ocorre no músculo íleo-psoas, o qual se delimita com a pelve, na face posterior, e com a forte fáscia muscular, na face anterior, local por onde passa o nervo femoral. Desse modo, mesmo hematomas de pequeno volume causam dor, de intensidade variável, no quadrante inferior do abdômen, acompanhada de flexão da coxa.^{1,2} O comprometimento do nervo femoral causa dor na face anterior da coxa e, com o aumento da pressão sobre o nervo, parestesia, hiperestesia, diminuição da força muscular do quadríceps e, eventualmente, paralisia dos músculos flexores da coxa.¹ A pressão sobre as fibras musculares pode levar à morte celular, com presença de leucócitos polimorfonucleares, células mononucleares fagocíticas e células imaturas do tecido conectivo, terminando com a ocorrência de fibrose. Hemorragias retroperitoniais e intraperitoniais também são comuns.²



Figura 66.4 Hematoma em coxa direita, após trauma, em hemofílico A moderado.

Sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos da língua, da musculatura ou de partes moles do pescoço ou da garganta podem levar à rápida obstrução das vias aéreas superiores,^{1,2} o que exige tratamento rápido e adequado (Figura 66.5).

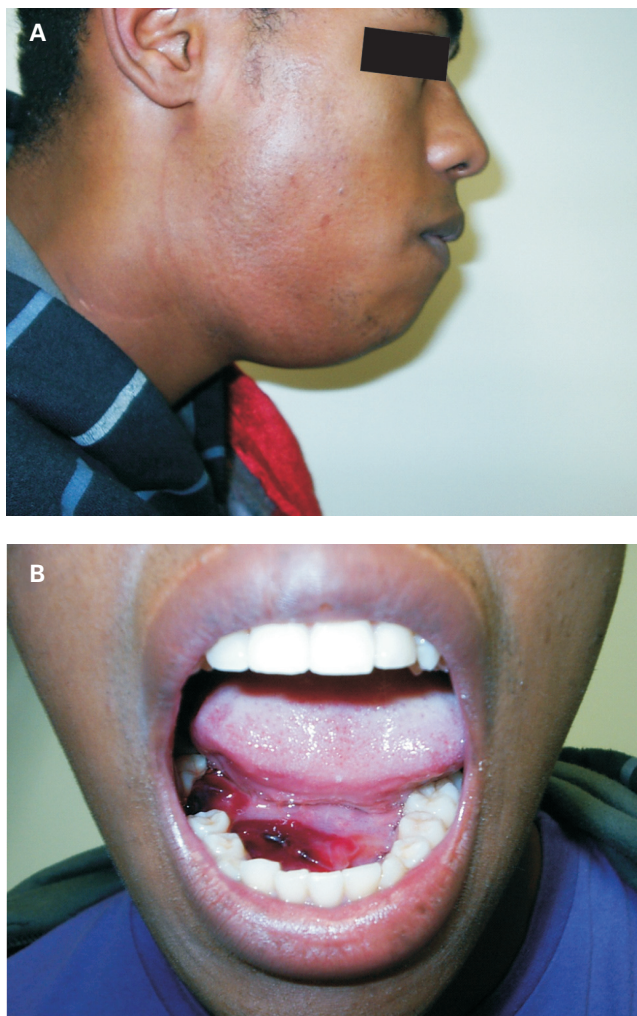


Figura 66.5 Hematoma em cavidade oral e pescoço em hemofílico A grave com inibidor de alta resposta.

► Hematúria

A hematúria é uma manifestação comum, ocorrendo em 2/3 dos hemofílicos, em geral após os 12 anos de idade.¹ Sua intensidade é variável, desde leve alteração da coloração urinária à hematúria franca, com eliminação de coágulos. Em geral, a hematúria não se associa a alterações do sistema geniturinário, mas, se é persistente e, principalmente, pós-traumática, deve ser investigada.² Usualmente a hematúria é autolimitada, podendo persistir por dias a semanas, independentemente do tratamento de substituição com concentrado de fator.^{1,2} Aparentemente, a presença de hematúria de repetição não leva à alteração significativa da função renal, a longo prazo.

► Sangramento gastrointestinal

A presença de sangramento gastrointestinal, na forma de hematêmese e/ou melena, não é incomum. Na maioria dos casos em que o sangramento é persistente, ou recorrente, existe uma lesão anatômica, mais comumente gastrite ou úlcera péptica, que é dez vezes mais frequente na população hemofílica,⁹ porém, em razão das hepatites crônicas secundárias ao vírus C, a presença de varizes de esôfago deve ser investigada.²

► Sangramento em sistema nervoso central

O sangramento intracraniano é o evento hemorrágico mais perigoso para o paciente hemofílico, ocorrendo após traumatismos ou espontaneamente. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, no entanto a prevalência do sangramento intracraniano apresenta dois picos, na infância, sobretudo em recém-nascidos, e após os 50 anos de idade.^{4,10} Os sintomas comumente surgem logo após o evento traumático, mas às vezes podem aparecer depois de dias ou semanas, principalmente nos hematomas subdurais. Todo hemofílico com cefaleia não habitual, especialmente se intensa ou com duração superior a 4 horas, deve ser investigado quanto à presença de sangramento intracraniano e, na sua suspeita, deve ser imediatamente tratado com reposição de fator seguido de avaliação com tomografia computadorizada.^{1,2} A punção lombar somente pode ser realizada após reposição de fator para 50% (0,5 UI/mL).

► Outros sangramentos

Ferimentos superficiais, geralmente, não apresentam sangramento anormal. Os ferimentos mais extensos e profundos podem, inicialmente, não sangrar, visto que a hemostasia primária é normal. Porém, tendem a apresentar sangramento tardio, se não há tratamento de reposição adequado.¹

As punções venosas, feitas cuidadosamente, não apresentam perigo; quando traumáticas, podem-se evitar complicações posteriores exercendo-se pressão no local puncionado. Injeções subcutâneas, intracutâneas e intramusculares, desde que de pequenos volumes, raramente produzem hematomas se a pressão digital é mantida por 5 minutos. Devem ser evitadas as injeções intramusculares de grandes volumes.²

TRATAMENTO

O tratamento é habitualmente realizado em centros de tratamento com equipe multiprofissional capacitada e com treinamento no manejo desses pacientes. A abordagem é complexa e inclui o uso de terapia de reposição de concentrado do fator deficiente, tratamento adjuvante, preventivo e o tratamento das complicações associadas à hemofilia. O uso difuso de concentrados de fatores da coagulação permite que os hemofílicos sejam tratados prontamente, inclusive em casa, permitindo uma vida praticamente normal. A

terapia de substituição envolve a educação e treinamento de técnicas de autoinfusão de concentrado de fator ao paciente e à sua família, o pilar do tratamento domiciliar.

O maior objetivo do tratamento da hemofilia é a prevenção das hemartroses, uma vez que a artropatia hemofílica é a maior causa de morbidade nesses pacientes.⁷ A reposição com concentrados de fator da coagulação é o componente mais importante da terapia. O tratamento pode ser feito sob demanda ou de maneira profilática.⁴ O tratamento sob demanda deve ser instituído na presença das primeiras evidências de uma hemorragia, enquanto a profilaxia é feita visando evitar um quadro hemorrágico. Dessa maneira, a profilaxia pode ser feita antes de um procedimento, que pode resultar em hemorragia; como uma medida temporária, de curta duração, para reduzir uma tendência hemorrágica aumentada, ou, por período prolongado, permanente, a fim de serem evitadas as hemartroses e o desenvolvimento das artropatias.^{4,11}

A profilaxia primária consiste na reposição contínua, regular e prolongada de fator, em crianças com menos de dois anos de idade, iniciada depois da primeira hemartrose ou mesmo antes de qualquer sangramento articular clinicamente evidente.¹¹ Algumas vezes a profilaxia pode ser iniciada após um sangramento grave. As maiores dificuldades para a implementação dessa modalidade terapêutica são a dificuldade de acesso venoso e o alto custo.⁴ Os benefícios dessa modalidade terapêutica foram evidenciados recentemente em um estudo prospectivo, randomizado, onde foi observada redução de 83% na ocorrência de sangramentos.¹²

No Brasil, desde novembro de 2011 foi disponibilizada esta modalidade terapêutica, cujo protocolo pode ser acessado no site http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_profilaxia_primaria.pdf

► Terapia de substituição

As manifestações hemorrágicas dos pacientes hemofílicos devem ser tratadas com a infusão do fator deficiente. Diferentes concentrados liofilizados comerciais de fator VIII ou IX são disponíveis na atualidade, obtidos a partir de plasma humano, os quais são submetidos a processos para inativação viral, ou obtido por tecnologia recombinante.^{3,4,13}

Ao se planejar o tratamento de um paciente hemofílico A ou B com concentrado de fator VIII e IX, respectivamente, deve-se considerar que o nível hemostático do fator a ser alcançado varia com o tipo e a localização do sangramento ou com o procedimento a ser realizado (Tabela 66.2).

Devido a características moleculares, a infusão de 1 U fator VIII/kg de peso corpóreo resulta em incremento plasmático de 2 U/dL ou 2%, e a meia-vida do fator VIII é de aproximadamente 8 a 12 horas. A infusão de 1 U fator IX/kg de peso resulta num incremento plasmático de 1 U/dL ou 1% e a meia-vida do fator IX é de 18 a 24 horas.¹²

Várias diretrizes para terapia de reposição foram determinadas empiricamente ao longo dos anos. As sugestões da Federação Mundial de Hemofilia podem ser encontradas no site www.wfh.org. No site <http://portal.saude.gov.br/saude> encontramos as recomendações do Ministério da Saúde, como guia de diagnóstico e tratamento desse grupo de pacientes (http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1132_M.pdf).

A reposição dos concentrados de fatores pode ser realizada através da infusão intermitente (em *bolus*) ou através da infusão contínua.¹⁴ A desvantagem da reposição intermitente, para qualquer modalidade terapêutica, inclui a grande variação no nível plasmático da droga, dificuldade em se medir o valor que represente um estado estável, além do inconveniente para a enfermagem. Enquanto a infusão in-

Tabela 66.2

► Níveis hemostáticos de fator VIII e fator IX para diferentes condições hemorrágicas.

Local da hemorragia	Nível de fator (U/dL)	Dose inicial (UI/kg)		Frequência das doses (horas)	Duração (dias)
		FVIII	FIX		
Hemartrose	30-50	15-25	30-50	24	1-2
Hematoma muscular	30-50	15-25	30-50	24	1-2
Epistaxe	30-50	15-25	30-50	24	Até resolução
Hemorragia digestiva	50	15-25	30-50	12-24	Até resolução
Língua/Retrofaringe	80-100	40-50	80-100	12	7-10
Hemorragia SNC	80-100	40-50	80-100	12	7-10
Hematúria	30-50	15-25	30-50	24	Até resolução
Pequenas hemorragias	20-30	10-15	20-30	24	Até resolução

termitente requer picos elevados de fator a fim de manter um nível mínimo, abaixo do qual existe risco iminente de sangramento, a infusão contínua se caracteriza por mantê-lo constante, ligeiramente acima desse valor mínimo. A infusão contínua é utilizada sobretudo em situações em que há necessidade de internação (por exemplo, em pós-operatórios e grandes hemorragias).¹⁴

► Outras

A desmopressina (DDAVP) pode ser utilizada como modalidade terapêutica nos pacientes com hemofilia A leve e moderada, na mesma dose utilizada para doença de von Willebrand (0,3 g/kg de peso)^{1,2} (vide capítulo 67). O grau de resposta individual deve ser determinado antes de sua utilização nos episódios hemorrágicos.

As drogas antifibrinolíticas têm sido usadas como terapia adjuvante nos sangramentos de mucosas, sendo muito úteis nos procedimentos odontológicos. A dose usual do ácido tranexâmico é de 10 mg/kg/dose, por via intravenosa, e 20 mg/kg/dose, por via oral, três vezes ao dia. O ácido épsilon amicocaproico é usado na dose inicial de 50 a 60 mg/kg, cada 4 horas por via intravenosa, seguida da mesma dosagem por via oral. As drogas antifibrinolíticas estão formalmente contraindicadas na presença de hematúria^{1,2} (vide capítulo 67).

Medicamentos contendo ácido acetilsalicílico devem ser evitados por causa da ação antiplaquetária. Como analgésico, pode ser empregado o paracetamol, em algumas ocasiões, associado à codeína. Para os adultos, com dor mais intensa, o dextropropoxifeno pode ser utilizado. Anti-inflamatórios, como o ibuprofeno e o naproxeno, podem ser úteis em algumas situações. Os inibidores da COX-2, por não interferirem com a função plaquetária, representam outra opção terapêutica.¹⁵

COMPLICAÇÕES

Entre as complicações observadas na hemofilia, estão as decorrentes dos sangramentos, como a artropatia hemofílica, e decorrentes do tratamento, como as doenças transmissíveis por transfusões sanguíneas (ex. hepatites B e C e HIV) e o desenvolvimento de aloanticorpos (inibidores) contra o fator deficiente.

► Artropatia hemofílica crônica

A artropatia hemofílica crônica é a seqüela mais frequente e incapacitante em pacientes hemofílicos, e acomete principalmente os joelhos, tornozelos, cotovelos e coxofemorais.⁷

As hemartroses recorrentes causam danos articulares que ocorrem na membrana sinovial (hiperplasia e hipermia) e causam instabilidade articular, resultante da hipo/atrofia da musculatura periarticular.^{7,8} Admite-se que o sangramento intra-articular tenha origem nos vasos sinoviais, espontaneamente ou após traumatismos não evidentes ou triviais, com a hemorragia dirigindo-se para a cavidade ar-

ticular ou dentro da diáfise ou epífise óssea. A presença do sangue na região intra-articular, associada ao espasmo muscular, faz com que ocorra aumento da pressão no espaço sinovial. Após um primeiro episódio de hemartrose, a articulação pode retornar ao estado funcional normal,^{1,2} porém, mais comumente, não há absorção completa do sangue, o qual induz alterações inflamatórias crônicas e proliferativas da membrana sinovial, fazendo com que a articulação permaneça edemaciada e dolorosa por período prolongado, mesmo na ausência de novas hemorragias (sinovite).^{2,8}

Com a recorrência dos sangramentos, a membrana sinovial torna-se progressivamente mais espessada e mais vascularizada, formando-se dobras e vilosidades, as quais predis põem a novas hemorragias, secundárias aos mínimos traumatismos.^{2,7} As vilosidades mostram-se maiores do que o normal, com hiperplasia das células superficiais, infiltração de linfócitos e plasmócitos, e aumento de tecido fibroso. Esse ciclo vicioso de ressangramentos estabelece uma articulação-alvo.⁷ A patologia progressiva da artropatia hemofílica é propagada por alterações moleculares induzidas pelo ferro, mediadas pela expressão aumentada de oncogênese c-myc e mdm2 (uma proteína ligadora do p-53) e pela produção de citocinas inflamatórias (interleucina 1 β e fator de necrose tumoral α).^{1,7} A proliferação da membrana sinovial, frequentemente, preenche e distende a articulação, que permanece edemaciada e aumentada de volume, mesmo na ausência de sangramento e de dor (sinovite proliferativa crônica).² Por causa da adesão entre vilosidades adjacentes há redução do volume da cavidade articular e diminuição da sua mobilidade. Esses processos, associados ao enfraquecimento das estruturas periarticulares, aumentam a susceptibilidade a novos episódios hemorrágicos, resultando na perda progressiva da cartilagem hialina, principalmente, nas margens articulares.² A cartilagem articular evolui com focos de degeneração fibrilar, erosões, crescimento irregular e alteração da forma óssea. O osso adjacente à articulação pode apresentar áreas de rarefação ou cistos, decorrentes de degeneração cartilaginosa ou óssea ou, então, de hemorragias intraósseas.⁸ É fundamental que se avalie a progressão clínica da doença articular em seus estágios precoces, através da ultrassonografia e da ressonância nuclear magnética, uma vez que as alterações iniciais não são visualizadas nas radiografias.⁷

A gravidade dessas alterações degenerativas é, não raro, proporcional ao número de hemartroses ocorridas, mas, ocasionalmente, um único sangramento intra-articular, grave, pode resultar em intensa lesão da articulação. As características mais proeminentes da artropatia hemofílica crônica são a perda da movimentação articular, as contraturas fixas em flexão e a intensa atrofia muscular, secundária ao desuso. Nos casos mais graves e avançados, a articulação pode estar anquilosada, com completa perda da movimentação (Figura 66.3). Nos casos em que ainda há um pouco de movimentação articular, a dor crônica é muito comum.⁸

As sinovectomias radioisotópica ou por via artroscópica são indicadas para remover a sinóvia anormal e se mos-

traram eficazes na redução da frequência das hemorragias articulares.⁸ Nos estágios avançados da doença articular, quando são evidentes as lesões ósseas, com deformidades esqueléticas, e o paciente cursa com dor constante, está indicada a substituição articular por uma prótese.^{7,8} Tais procedimentos ortopédicos podem ser realizados com segurança com o auxílio da terapia de reposição.

► Pseudotumor hemofílico ou cistos hemorrágicos

O pseudotumor hemofílico é uma complicação pouco frequente, porém grave.^{2,8} Ele ocorre quando o volume de sangue em um hematoma muscular é grande e a sua reabsorção é incompleta, de modo que o hematoma persiste como uma lesão cística encapsulada, contendo fluido serossanguíneo ou material viscoso. Nos adultos os pseudotumores, geralmente, localizam-se na pelve, fêmur e tibia, enquanto nas crianças, embora sejam eventos mais raros, ocorrem, predominantemente, nos pequenos ossos das mãos e dos pés.² Os pseudotumores são indolores e tendem a aumentar de tamanho durante um período de anos, causando compressão e destruição dos músculos adjacentes, nervos e ossos. Seu tratamento inicialmente se baseia na reposição intensa com o fator deficiente e, caso não regrida, deverá ser removido cirurgicamente.⁸

► Inibidores contra fator VIII ou fator IX

O desenvolvimento de inibidores constitui atualmente a principal complicação decorrente do tratamento da hemofilia.¹⁶ O risco cumulativo de inibidores varia de 20 a 30% entre os pacientes com hemofilia A e de 1 a 5% entre pacientes com hemofilia B.¹⁷ Alguns pacientes com inibidor contra o fator IX desenvolvem anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando são expostos ao fator IX.¹

Os anticorpos neutralizadores resultam de uma resposta imune complexa, multifatorial, envolvendo tanto fatores de risco genéticos quanto ambientais.¹⁶ Fatores genéticos que foram relacionados a maior risco de desenvolvimento de inibidor incluem história familiar positiva para inibidor, defeito molecular de alto risco (inversões – em especial a do intron 22 do gene do fator VIII, mutações *nonsense* e grandes deleções), etnia (raça negra) e polimorfismos em genes do sistema imune (interleucina 10, fator de necrose tumoral α). Os fatores ambientais relatados incluem tipo de concentrado de fator, idade à primeira exposição, intensidade do tratamento, dentre outros.¹⁶ O período de maior risco de desenvolvimento de inibidor encontra-se nos primeiros 50 dias de exposição ao fator, estando bastante reduzido após 150 dias de tratamento.¹⁶

De acordo com a resposta anamnésica, isto é, o título do anticorpo que é alcançado após a reexposição aos concentrados de fator deficiente, os pacientes são classificados como tendo alta ou baixa resposta anamnésica (altos e baixos respondedores, respectivamente). Títulos > 5 UB/mL (unidades Bethesda) são definidos como alto título. Inibidores de baixa resposta mantêm níveis persis-

tentemente ≤ 5 UB/mL apesar do estímulo constante com infusão do fator deficiente. Inibidores de alta resposta são aqueles com um título > 5 UB/mL em qualquer ocasião e caracteristicamente apresentam uma resposta anamnésica após estimulação antigênica.⁶ Entre os inibidores de baixa resposta alguns evoluem com remissão espontânea e são classificados como inibidores transitórios.

O tratamento do paciente hemofílico com inibidor é mais difícil. Por serem resistentes ao tratamento habitual, esses pacientes estão sujeitos a maiores complicações, com subsequente aumento da morbidade e piora na qualidade de vida.¹⁶

Os dois componentes do tratamento são o controle do sangramento e a erradicação do inibidor.^{16,17} Em situações de hemorragia, esses pacientes podem ser tratados com concentrados de fator em altas doses (pacientes com inibidores de baixo título), ou produtos *bypass*, como o concentrado de Complexo Protrombínico ativado (CPPa), e o fator VII ativado recombinante (FVIIa-r). As doses habitualmente utilizadas para o tratamento com CCPa são de 75 a 100 U/kg a cada 8 a 24 horas, respeitando a dose máxima de 200U/kg, enquanto a dose do FVIIa-r é de 90 a 120 μ g/kg a cada 2 a 3 horas.¹⁶ Para a escolha do produto, considere-se o título e o momento histórico do inibidor, a gravidade do sangramento, a presença de resposta anamnésica e a resposta hemostática do paciente ao uso de cada produto. Deve-se ressaltar que hemofílicos B que apresentam anafilaxia devem ser tratados exclusivamente com FVIIa-r, uma vez que o complexo protrombínico contém fator IX.¹

No site <http://portal.saude.gov.br/saude> encontramos as recomendações do Ministério da Saúde, como guia de diagnóstico e tratamento das manifestações hemorrágicas em hemofílicos com inibidor (http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf).

A Terapia de Indução de Imunotolerância (ITI) é o único tratamento capaz de erradicar o inibidor e se baseia na administração regular, contínua e prolongada do fator deficiente a fim de induzir uma tolerância do sistema imunológico.^{16,18} Altas taxas de sucesso (60-80%) foram relatadas utilizando diferentes regimes de tratamento. Apesar de mais de 30 anos de experiência clínica, ainda hoje são debatidos o regime ideal bem como os preditores de sucesso.¹⁸

O regime utilizado no Brasil é o de baixa dose e o protocolo de imunotolerância pode ser acessado no site http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=38386.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento das hemoflias evoluiu consideravelmente nas últimas décadas. Após o surgimento da AIDS, várias medidas foram instituídas para melhorar a qualidade e segurança do tratamento de reposição, incluindo o desenvolvimento de produtos recombinantes.^{3,13} O acesso à terapia ideal, incluindo o tratamento de profilaxia, embora predominante em países desenvolvidos, tem proporcionado o aumento na expectativa de vida e redução das morbidades.¹⁵ Com a maior longevidade dessa população, outros desafios

estão surgindo no manejo desse grupo de pacientes, que apresentam, além das comorbidades tipicamente associadas com a hemofilia (artropatia, dor crônica, infecções), as doenças relacionadas ao envelhecimento, tais como doenças cardiovasculares e neoplasias.^{15,19} São doenças que em geral requerem tratamento com drogas que interferem na hemostasia, aumentando o risco hemorrágico.¹⁵ Além dis-

to, grande investimento tem sido realizado para o desenvolvimento de novas drogas, com o principal objetivo de prolongar a vida média do concentrado de fator infundido e, portanto, reduzir a frequência das infusões. Diferentes estratégias estão sendo avaliadas para o desenvolvimento desses produtos de longa duração, até que seja possível o sucesso de tratamentos alternativos, como terapia gênica.^{13,20}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler CM, Mariani G. Clinical manifestations and therapy of the hemophilias. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN (eds.). Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5.ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2006. p.887-904.
2. Friedman KD, Rodgers GM. Inherited coagulation disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds.). Wintrobe's Clinical Hematology. 11.ed. v.2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.1620-67.
3. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1773-9.
4. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361:1801-9.
5. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. World Federation of Hemophilia (WFH), 2.ed. 2010.
6. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. On behalf of the Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:560.
7. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2011; 17:571-8.
8. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2011 Apr 27. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02544.x.
9. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16:360-2.
10. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, et al. The Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2011 – doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02611.x.
11. Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus.* 2008;6(Suppl 2):s4-11.
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-44.
13. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008;14(Suppl 3):10-8.
14. Varon D, Martinowitz U. Continuous infusion therapy in haemophilia. *Haemophilia.* 1998;4:431-5.
15. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114(26):5256-63.
16. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113:11-7.
17. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia.* 2003;9:418-35.
18. Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:216-25.
19. Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia.* 2010;16:11-6.
20. Lillicrap D. Improvements in factor concentrates. *Curr Opin Hematol.* 2010;17:393-7.

