

# HEMOFILIA AO LONGO DO TEMPO E SUAS FORMAS DIAGNÓSTICAS

## HEMOPHILIA OVER TIME AND DIAGNOSTIC FORMS

***Cíntia da Silva Batista***

Centro Universitário São José de Itaperuna.

***Caroline de Assis Sá***

Centro Universitário São José de Itaperuna.

***Eliane de Araújo Palácio***

Centro Universitário São José de Itaperuna.

***Lara de Souza Costa***

Centro Universitário São José de Itaperuna.

***Dhyemila de Paula Mantovani***

Centro Universitário São José de Itaperuna.

**Resumo:** A hemofilia é caracterizada por ser uma doença hereditária que afeta a coagulação sanguínea, por consequência de ausência da ação de importantes fatores de coagulação, o fator VIII (hemofilia A) e IX (hemofilia B). Essa patologia é gerada a partir de uma alteração que ocorre nos genes codificadores desses determinados fatores, a alteração é encontrada ao longo do braço do cromossomo sexual X, mas pode também ser causada de forma adquirida, sendo essa forma, mais rara de acontecer. O acometimento da hemofilia A é mais severo e frequente, do que da hemofilia B. As duas classes apresentam mesmo aspecto clínico e genético, a diferenciação das classes é por meio da dosagem específica dos anticoagulantes VIII e IX, tal ato é necessário, pois quando ocorre um sangramento, é tratado com concentração específica de plasma, que contém o fator. As hemofilias A e B acabam tendo semelhança clinicamente, o que faz confundir uma com a outra, sendo importante diferenciar uma da outra, pois em situações onde há extremo sangramento, a maneira que consegue controlar é fazendo a aplicação do fator ausente no paciente.

**Palavras-chaves:** Hemofilia. Fator VIII ou IX. Diagnóstico.

**Abstract:** Hemophilia is characterized by being a hereditary disease that affects blood coagulation, due to the absence of the action of important coagulation factors, factor VIII (hemophilia A) and IX (hemophilia B). This pathology is generated from a change that occurs in the genes encoding these certain factors, the change is found along the arm of sex X chromosome, but can also be caused in an acquired way, being this rarer way to happen. Haemophilia A is more severe and more frequent than hemophilia B. Both classes present the same clinical and genetic aspects; the differentiation of the classes is through the specific dosage of anticoagulants VIII and IX. bleeding occurs, is treated with a specific plasma concentration, which contains

the factor. Hemophilia A and B end up having clinical similarity, which confuses each other, being important to differentiate from each other, because in situations where there is extreme bleeding, the way it can control is by applying the missing factor to the patient.

**Keywords:** Hemophilia. Factor VIII or IX. Diagnosis

## **Introdução**

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária, definida pela ausência da atividade de um importante fator de coagulação, o fator de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). Essa patologia é resultante de algumas variações nos genes codificantes desses fatores. A alteração se dá ao longo do braço do cromossomo X, fazendo com que as pessoas do sexo masculino sejam mais afetadas do que pessoas do sexo feminino, que acabam sendo portadoras da patologia, em caso em que o cromossomo X apresentar gene hemofílico (ALMEIDA, 2008).

A hemofilia A, também popularmente conhecida por Clássica, afeta em torno de 85% dos pacientes, já a hemofilia B, também conhecida como Fator Christmas, afeta 15% dos pacientes (RODRIGUES, 2005).

Dados mostram que há uma predominância das hemofilias nos variáveis grupos étnicos, em torno de 1:10.000 e 1:40.000 a cada 50.000 nascidos masculinos (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011; PIO et al., 2009). Dessa forma a cada 10 mil pessoas do sexo masculino nascidos, de um a dois acabam sendo acometidas pela doença (CHAVES, 2009). Em 2000, no Brasil foi traçada uma perspectiva da distribuição de todas as coagulopatias hereditárias, pela Coordenação de Política Nacional de Sengue e Hemoderivados (CPNS), segundo dados orientados pelos Estados. Tal estudo mostrou a presença de 8.168 pacientes cadastrados, sendo que 6.885 são portadores de hemofilia A e apenas 1283 portadores de hemofilia B (MANSO, 2011).

As hemofilias podem também ser causadas de forma adquirida, sendo essa forma mais rara. Pode ser gerada pelo progresso de alo-anticorpos, que é ligada a patologias autoimunes, câncer ou causa de origem idiopática, também pode ser gerada por mutações sem sentidos, que consistem em um códon de um aminoácido alterado por outro códon de aminoácido (PIO, 2009).

A hemofilia A de forma adquirida é uma rara variação da coagulação sanguínea, que constitui no surgimento de anticorpos circulantes que vai contra a ação pró-coagulante do fator VIII. Tal situação pode ser reconhecida com patologias como lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjogren e artrite reumatoide. Essa categoria de hemofilia é manifestada mais em idosos, com o uso de fármacos como a penicilina e em mulheres no pós-parto (FREIRE, 2009).

A Hemofilia A e B contém os mesmos aspectos genéticos e clínicos, contém desequilíbrios iguais em teste de triagem (BERNARD, 1998). O que torna precisa a avaliação das ações dos fatores VIII e IX, para poder diferenciar uma da outra. A diferenciação é necessária, pois em caso de sangramento repetidamente é tratado com concentrados de plasma tendo presente um dos fatores específicos, nunca os dois juntos (RAPAPORT, 1990).

A classificação delas se dá por meio dos níveis plasmáticos de antígenos (Ag) ou a ação coagulante do fator defeituoso. Em pessoas que tem hemofilia A grave (em torno de 50% dos casos), uma ação hemorrágica pode acontecer naturalmente. Em pacientes com hemofilia moderada (em torno de 10% dos casos) são encontrados fenótipos intermediários. Pacientes portadores da forma leve da patologia (30 a 40% dos casos) padecem de hemorragias pós-trauma ou pós-cirúrgica (CHAVES, 2009).

### **Hemofilia história**

Casos mais conhecidos a respeito da hemofilia nos séculos passados ocorreram em famílias reais da Europa, o que acabou titulando um segundo nome popular à doença, conhecida também como “doença do sangue azul” (RODRIGUES, et al., 2005).

Os primeiros registros do que provavelmente seria a doença foram descritos em meados dos anos 1700 em diante e é possível que esta doença seja tão antiga quanto a existência do homem (APH, 2013).

As estritas mais antigas sobre o assunto foram relatadas no século II dC, por judeus onde um Patriarca chamado de Rabbi-Judah decidiu isentar o terceiro filho pois os seus dois primeiros filhos, todos os três filhos da mesma mãe, haviam morrido de hemorragia após suas circuncisões. -Circuncisão é uma cirurgia médica onde se remove o prepúcio do pênis dos homens judeus, e é feita por motivos religiosos dos judeus.- Nesta época os rabinos ainda não conheciam o motivo

destas hemorragias, somente que elas pareciam acontecer principalmente em determinadas famílias (APH, 2013).

Desta forma, foi decretado por Rabbi-Judah que todos os rapazes que tivessem irmãos mais velhos com problema de sangramento, seriam isentados da circuncisão como forma de prevenção de que acontecesse o mesmo aos irmãos mais novos (RODRIGUES, et al., 2005).

Com o passar dos tempos foram surgindo diversos testemunhos de casos de hemofilia pelo mundo todo. Foi chamada de hemofilia pela primeira vez no século XI pelo médico árabe Albucasin. No século XII, um também rabino chamado Maimónides fez a associação e descoberta de que a doença era transmitida da mãe para os filhos, desta forma se criou uma nova lei a respeito da hemofilia, nela caso uma mãe que já tivesse filhos com esse problema de hemorragia se casasse novamente nenhum dos seus descendentes teriam de ser circuncidados (RODRIGUES, et al., 2005).

John C. Otto, um médico americano que em 1800 desenvolveu o primeiro estudo sobre as famílias hemofílicas, e em 1803 descobriu a genética da hemofilia "A". Investigou e concluiu que as mães sem problema de sangramento poderiam transmitir a hemofilia para seus filhos. Os hemofílicos eram chamados de sangradores (RODRIGUES, et al., 2005).

A era Vitoriana foi marcada pelo reinado de Vitória, rainha da Inglaterra e portadora de hemofilia. Em 1873 se casou com um primo e tiveram nove filhos. Quatro homens, sendo um portador de hemofilia chamado de Leopoldo; e cinco mulheres, tendo duas portadoras da doença, Alice e Beatriz (RODRIGUES, et al., 2005).

Leopoldo era o mais novo dos homens, nascido em 1853, sofria de hemofilia grave que lhe causou grande quantidade de hemartroses. Leopoldo teve um filho e uma filha, a qual tinha hemofilia também, e ela teve um filho hemofílico que morreu em um acidente de carro em 1929, por consequência da hemofilia. Das duas outras filhas da rainha Vitória que eram hemofílicas, uma teve seis filhos e deles um homem e duas mulheres nasceram com a doença; A segunda filha da rainha transmitiu a doença à família espanhola, se casando com um príncipe espanhol e tiveram quatro filhos, dos quatro filhos dois eram hemofílicos e os mesmos acabaram morrendo na guerra (RODRIGUES, et al., 2005).

Em 1835, Samuel Lane tomou a hemofilia como indicação para a transfusão sanguínea e considerou notável ação hemostática. Este fato não se tornou muito conhecido na época apesar de sua importância pois muitos anos depois eram dados avisos contra o uso de transfusões em caso de hemorragia não tinha sido suspensas (GRAY, 1922). Em 1839, doutor Samuel Lane operou um paciente de estrabismo que era portador de hemofilia, e durante a cirurgia teve repetidas perdas de sangue que o deixaram em estado inquietador, com injeção de algumas gramas de sangue o estado desapareceu (TEIXEIRA, 1884).

Em 1911, Bullock e Fildes fizeram uma monumental monografia com o tema sobre hemofilia. Um excelente trabalho com quase mil referências e relatórios de casos, com mais de duzentas árvores genealógicas, separou por sexo, sintomas e hereditariedade de vários outros casos inexplicáveis de hemorragias. Eles mantiveram a teoria de que a doença só poderia ser transmitida por mulheres, já que na época os homens portadores da doença não sobreviviam até a idade fértil de reprodução (IGRAM, 1976).

Em 1901, o Livro de Referência dos Cirurgiões Gerais dos Estados Unidos publicou uma lista com tratamentos que poderiam ser usados em casos de hemofilia com gás puro de oxigênio ou glândula tireoide, medula óssea, água oxigenada ou gelatina. Em meados de 1926, a lista aumentou com: transfusões sanguíneas e injetadas de citrato de sódio, cálcio ou diferentes líquidos do corpo. A edição seguinte a este livro incluiu terapias “com músculos de pássaros, vitamina e terapia de raios X, administração de hormônios femininos extrato de clara de ovo simultaneamente injetado e extraído sangue” (CHESP, 2016).

No início dos anos 1900 a maioria dos hemofílicos tinham vida curta e com muitas dificuldades mesmo com as diversas formas de tratamento desenvolvidas. E a partir de 1930 as pesquisas passaram a progredir e desenvolver de forma mais rápida (CHESP, 2016).

Em 1934, o professor Hamilton Hartridge e R. G. MacFarlane perceberam que certos tipos de venenos de cobras faziam o sangue coagular, foram testados em mais de 20 espécies. O veneno funcionava para parar sangramento em ferida superficial, porém era perigoso serem usados em sangramentos internos e mais graves (ROSSI, et al., 2013).

Em 1952, Rosemary Biggs e um grupo britânico relataram e publicaram sobre o volume de Christmas, onde descobriram a falta do fator IX da coagulação. O nome Christmas é o nome do primeiro paciente relatado com este tipo de deficiência no fator IX (FERNANDES, et al., 2014).

Na época, profissionais da saúde usavam transfusão de sangue em suas formas de tratamento. Desta forma passou-se a estudar o sangue e sua composição, e que o plasma é a parte líquida do sangue que possui diversas proteínas, como os fatores de coagulação VIII e IX. E se descobriu também os dois sistemas de coagulação extrínseco e intrínseco. Sabia-se que a doença se dava pela falta do fator VIII, então o foco na época era conseguir separar o fator VIII do plasma. Em 1965, a médica Judith Pool constatou uma forma de isolar o fator VIII por observação do plasma congelado em processo de degelo. Judith então desenvolveu o crioprecipitado para isolar o fator VIII. O que contribuiu de forma importante no avanço do tratamento da hemofilia (ROSSI, et al., 2013).

Os hemofílicos procuravam o banco de sangue sempre que tinham episódios de sangramento, no entanto cientistas conseguiram mais uma descoberta que mudou este procedimento de transfusão. A descoberta foi uma forma de transformar o fator VIII em pó, o denominado concentrado de fator VIII humano que é usado ainda nos dias atuais. Em 1966, o mesmo concentrado de fator VIII (anti-hemofílico) foi comercializado pela primeira vez nos Estados Unidos (CHESP, 2016).

Devido a graves complicações no sangue por contaminações virais, o final dos anos 1970 foi marcado pelo início da melhoria das técnicas de desenvolvimento e produção dos fatores de coagulação (CHESP, 2016).

Em 1980, são criados produtos com inativação viral pelo tratamento com solvente e detergente, que é despoluído pela tecnologia de anticorpos monoclonais. E em meados de 1990, houve o desenvolvimento de pesquisa por meio da engenharia genética, onde os primeiros estudos clínicos em humanos são utilizados com concentrado de fator recombinante por meio da tecnologia de DNA. E foi o início dos concentrados de fator VIII e IX recombinantes no mercado (CHESP, 2016).

### **Transmissão da Hemofilia**

A transmissão se dá pela genética recessiva associada ao cromossomo X, ligada aos cromossomos sexuais. Representa uma anormalidade que tem como

consequência a mudança no gene dos fatores VIII (hemofilia A) ou no gene dos fatores IX (hemofilia B), achada na fração 2.8 do braço do cromossomo X (ANTUNES, et al., 2005), que coordena a síntese proteica essencial à sequência de ações da coagulação sanguínea.

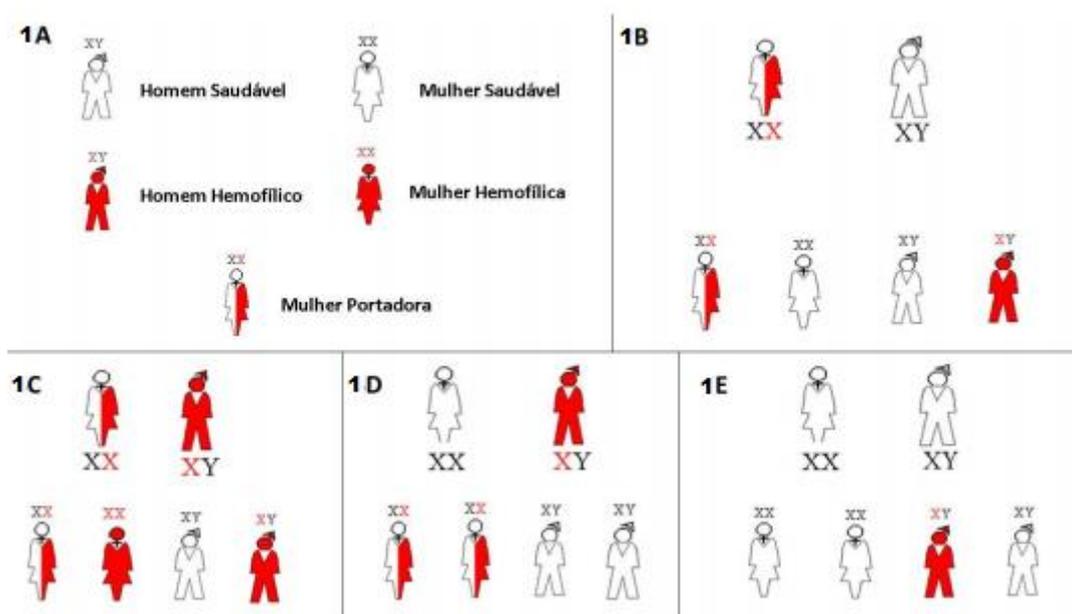
Os homens acabam sendo clinicamente mais acometidos, pelo fato de terem um único alelo dos fatores de coagulação (XY) enquanto que as mulheres apresentam dois alelos (XX). Homens com apenas um alelo que tenha a mutação serão afetados pela patologia, enquanto que as mulheres com apenas um alelo mutado (XHX) serão somente portadoras, conseqüentemente com 50% de chance de transmitir o alelo irregular a sua sucessão, a cada gestação. Mulheres que tenham a mutação em ambos os alelos (XHXH), expressam a patologia, apesar de que tal situação seja mais rara (Figura 1A) (PIOI, OLIVEIRA & REZENDE, 2009).

Já a ligação de uma mulher portadora com uma pessoa saudável, terá a chance de 50% dos filhos serem portadores e 50% de chance dos filhos acabarem sendo hemofílicos (RODRIGUES, 2005). Mulheres que são portadoras terão entre 25 a 75% das ações dos fatores de coagulação (fatores VII e IX) presentes no plasma, que casualmente não gera nenhum sintoma específico da hemofilia. Apesar de não ser recorrente, uma mulher pode sim ser hemofílica (Figura 1C) (RODRIGUES, 2005; PIOI, OLIVEIRA & REZENDE, 2009).

Para uma mulher ser hemofílica é preciso que ela herde alguns cromossomos X do seu pai hemofílico lítico e outros cromossomos X da mãe que seja portadora. O sucessor masculino de um homem hemofílico com uma mulher saudável (Figura 1D) irá gerar um sucessor 100% saudável. Enquanto a filiação feminina será totalmente portadora da hemofilia, que contém o cromossomo X do pai com alelo recessivo. Aproximadamente 30% dos pacientes diagnosticado com hemofilia não contém histórico familiar (Figura 1E) (RODRIGUES, 2005; PIOI, OLIVEIRA & REZENDE, 2009).

Tal acontecimento é justificado por meio de mutações espontâneas que podem suceder em duas situações: primeiro, ao longo da gametogênese de um dos progenitores, devido forma latente do gene que por acaso pode ter passado descendência para descendência sem se expressar; ou segundo, a mutação pode acontecer ao longo das primeiras fases da embriogênese do paciente afetado, por

meio da atividade de agentes externos, como a radiação (RODRIGUES, 2005; PIOI, OLIVEIRA & REZENDE, 2009).



**Figura 1** – Heredograma da transmissão da hemofilia de geração para geração. (FONTE: CABRAL, 2015)

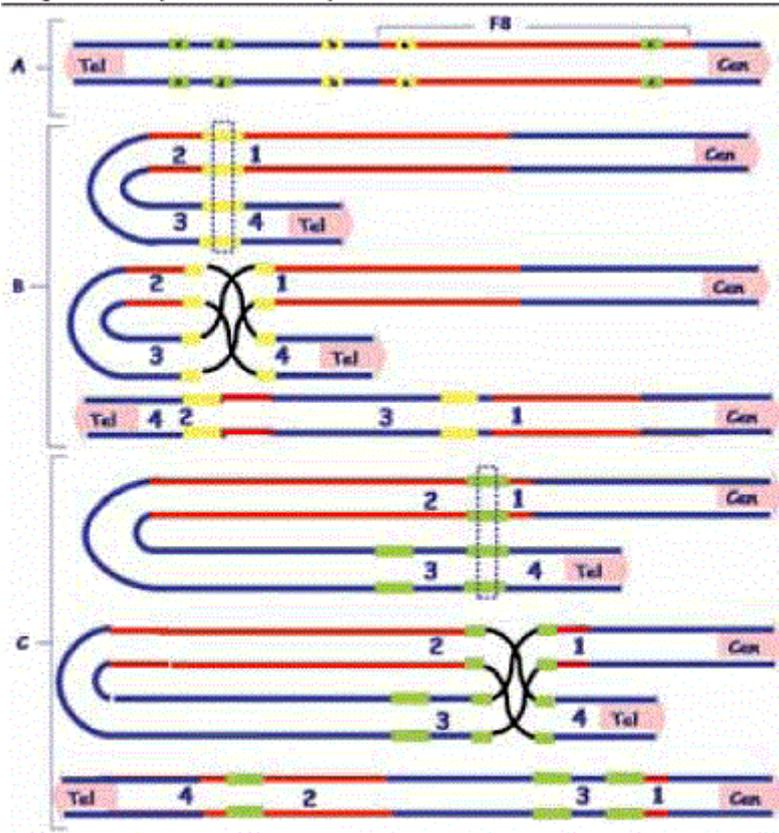
A hemofilia pode ser causada também através de mutações, sendo das mais específicas a inversão de íntron 1 e do íntron 22, elas são identificadas em aproximadamente 50 a 5% dos casos de hemofilia A grave.

A inversão de íntron 22 resulta na troca de material genético durante a meiose entre o seguimento int22h1 e uma cópia originada fora do gene original afetado (int22h2 ou int22h3) que está a 400-500 Kb antes a região telomérica (estrutura constituída por fileiras de proteínas de DNA não codificadas que forma as extremidades dos cromossomos) de F8 (seguimento do gene). Conforme a cópia gerada fora do gene envolvida no acontecimento da troca do material genético, reconhece-se duas principais formas de inversão. A inversão do tipo 1 que é com a cópia mais distante do int22h1 (int22h3) e a inversão do tipo 2, essa é com a cópia mais próxima (int22h2). Essa inversão acontece na maioria das vezes na meiose masculina (LAKICH, et al.,1993) (Figura 2).

A inversão do íntron 1 compreende a troca de material com mesma função entre uma região de 1.041 pb localizada no íntron 1 (inth1) e outra cópia de origem exógena (inth2) localizada próximo a 140 kb antes da região telomérica de F8 ao

meio dos genes c61A e VBP1. A semelhança das sequências int1h1 e int1h2 é muito grande, diferenciando-as com a observação de apenas um nucleotídeo entre elas (BRINKE, et al.,1996) (Figura 2).

**Figura 2 - Representação esquemática da inversão dos introns 1 e 22**



A. Representação esquemática de F8 juntamente com a porção telomérica do cromossomo X. No esquema, as regiões em cor amarelo e verde são regiões de alta similaridade presentes dentro e fora de F8. "a" e "b" representam respectivamente as cópias int1h-1 e int1h-2 enquanto "c", "d" e "e" representam respectivamente as cópias de int22h-1, int22h-2 e int22h-3. Representação esquemática do mecanismo da inversão da intron 1. C. Representação esquemática do mecanismo de inversão do intron 22. Abreviações: tel, telômero; cen, centrômero.

**Figura 2** – (Fonte: PIO, et al.2013)

### Fator VIII (FVIII)

O fator VIII é uma glicoproteína de XXX kDa sintetizada especialmente no hepatócito. No entanto seu RNA mensageiro (RNAm) foi encontrado em outros tecidos, fazendo com que esse fator não seja limitado apenas ao fígado (ROSSET, 2013).

O Fator VIII é necessário para a coagulação sanguínea, servindo de cofator para o fator IX na conversão do FX em FXa (ROSSET, 2013). A firmeza do fator VIII precisa da comunicação não covalente com o fator von Willebrand, que também participa na adesão e agregação plaquetária. O Fator von Willebrand garante que o

fator VIII não sofra degradação e que não ocorra endocitose, e centraliza ele em seu local de ação; sem essa ligação com Von Willebrand, o fator VIII é rapidamente degradado na circulação, que acaba gerando a modificação dos níveis desequilibrados de fator VIII no plasma (ROSSET, 2013).

Além do fator Von Willebrand, outros fatores podem envolver-se nos níveis de fator VIII em pessoas saudáveis, como sexo e idade, fumo, contraceptivos orais, o tipo sanguíneo ABO, lipoproteína, níveis de colesterol total e triglicérides. No entanto a diminuição da ação do fator VIII ocorre por modificação do gene codificado (ROSSET, 2013). Uma peculiaridade significativa desse gene é o seu índice baixo de polimorfismo, sendo de conhecimento apenas dois tipos: polimorfismo de único nucleotídeo e seguimento de números diferentes em “*tandem*” (PIOI, OLIVEIRA & REZENDE, 2009, p.214-215).

Essa alteração tem importância clínica grande, quando se trata de doença hereditária, pois pode ser utilizada para o rastreamento de um gene mutado em uma família afetada.

### **Fator IX**

Já o fator IX é caracterizado por ser uma glicoproteína de peso XXXX em kDa plasmática sintetizada pelo fígado, que depende de vitamina K e sua forma precursora, o zimogênio (CALEGARO, 2007; FERNANDES, ALMEIDA & OLIVEIRA, 2011). O gene do fator IX está presente na região do braço curto do cromossomo X 27.1 e tem 33.5 kb, contando com oito éxons e sete íntrons (RODRIGUES, 2005; FERNANDES, ALMEIDA & OLIVEIRA, 2011).

Depois de ela ser traduzida, apresenta duas alterações, com a finalidade de adequar a proteína fator IX a dobramentos conformacionais para atingir a sua estrutura tridimensional correta (FERNANDES, ALMEIDA & OLIVEIRA, 2011).

Nessa fase essa proteína se torna pronta para ser lançada e executar sua função quando preciso. Na corrente sanguínea o fator IX inativado acaba sendo ativado proteoliticamente por via complexo fator VIIa/fator tecidual, gerando na forma ativada, o fator IXa. A ativação do fator IX se dá no plasma depois da clivagem de duas regiões, que acabam gerando a formação de cadeias leves e pesadas, nas quais acabam sendo ligadas por uma ponte dissulfídica entre resíduos de cisteína 132 e 279 (FERNANDES, ALMEIDA & OLIVEIRA, 2011).

### **Manifestações clínicas**

Na manifestação temos o sangramento como o mais significativo e importante na hemofilia referênciada.

Pacientes hemofílicos graves podem ter hemorragia espontânea, várias vezes e sem causa visível. Seu nível de fatores da coagulação fica tão a baixo, que atividades simples diárias, como correr, caminhar ou realizar simples tarefas em casa, podem acabar gerando uma hemorragia. Isso acontece porque nesses casos apenas 1% da atividade coagulante de fator VIII ou IX está normal (RAPAPORT, 1990).

Além da hemofilia grave, ainda existem duas outras classificações de hemofilia, a leve que apresentam atividade de 5 a 30% normal dos fatores da coagulação e a hemofilia moderada, em que a atividade se encontra reduzida entre 1 a 5% quando comparada com a primeira. Esses dados aparecem devido à presença de diversos alelos incomuns, aptos a conservar os níveis alterados de atividade de fato VIII ou IX (RAPAPORT, 1990).

Em portadores de casos severos de hemofilia, a hemorragia acomete lugares onde há esforço elevado, sendo principalmente nas articulações. Essas lesões recebem o nome de “hemartroses” (Referencia). Normalmente os joelhos são afetados por hemorragias pelo fato de aguentarem grande parte do peso do corpo. Regiões articulares como tornozelos, cotovelos e punhos podem acabar sendo atingidas também. Quando não é tratada a hemofilia acaba provocando uma degeneração articular, denominado artropatia hemofílica, tendo como resultado impotência funcional grave, dor e deformidades articulares (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

Outros locais que também tem sangramento espontâneo são os músculos, mucosas e peles. As manchas roxas que podem surgir pelo corpo são conhecidas por “esquimoses”, devido ao rompimento de vasos periféricos em casos de ruptura do tecido muscular e subcutâneo. Gera coleções de sangue, denominado “hematomas”. O sangramento por extração dentária é semelhantemente significativo, deve haver um acompanhamento de um médico especialista em hemofilia, para que um simples sangramento dentário, não venha gerar consequências severas (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

As hemorragias podem se apresentar em forma de hematúria, melana/hematêmase, epistaxe (sangramento de origem nasal), ou se exibir com

hematomas, sangramentos retroperitonnais e intra-articulares (hemartrose), que criam um dos fatos mais característicos das fases graves da patologia.

Quando ocorre hematúria o sangramento pode durar por semanas, mas analisar a perda sanguínea apenas pela urina é incerto, por conta da diluição do sangue. Normalmente, as hemorragias se dão por traumas em algumas regiões, após um ou três horas depois do trauma, normalmente o sangramento não para quando há pressão sobre o local, o que diferencia de sangramentos normais, onde diminui com pressão e como reação de forma positiva a tratamento local.

Caso o paciente apresentar dor de cabeça persistente, e não apresentar melhoras com analgésico, o médico deve ser consultado, pois tal sintoma é o primeiro sinal de hemorragia intracraniana.(MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2009).



**Figura 3** - Hemartrose em joelho direito em hemofílico A grave. (Fonte: DUNN, 2011)

### **Diagnóstico clínico**

As hemofilias A e B são totalmente iguais em aspecto clínico, a característica que diferencia uma da outra é o fator de coagulação que cada uma afeta. O que mais importa no diagnóstico é o histórico familiar. Já a amplitude e a magnitude dos sintomas vão depender do grau da severidade da patologia. Paciente acometido com a forma mais leve da patologia vai ter sangramento após traumas fortes ou cirurgias. Já os portadores da hemofilia moderada vão apresentar sangramento

depois de traumas médios, como por exemplo alguma lesão na pele ou cirurgias. E aqueles portadores da hemofilia severa podem sangrar espontaneamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

Os pacientes que sangram espontaneamente ficam propensos a ter reação cruzada com HIV por meio da transmissão por infusão do concentrado com atividades ineficaz de fator VIII ou IX. A trombocitopenia imune quando ligada a infecção pelo HIV pode acabar gerando um sangramento maior (PINTO, et al., 2011).

### **Diagnóstico a princípio**

Já esse diagnóstico é baseado no resultado de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) prolongamento e falha de um dos fatores de coagulação (FLORES, et al., 2004). O TTPA avalia a via intrínseca, observa se está correta a cascata de coagulação e mostra com mais especificidade a ausência dos fatores VIII e IX ou fatores de via comum (CARVALHO, 2007).

O coagulograma é um conjunto de exames pedidos pelo médico ou dentista para averiguar se a coagulação do paciente está normal, exame muito importante para um procedimento pré-operatório (MARQUES, et al., 2010).

Os testes laboratoriais que irão apresentar resultado anormal são: tempo de tromboplastina parcial ativo (TTPA), tempo de coagulação (TC) aumentada, teste de geração da tromboplastina alterada dosagem dos fatores VIII ou XI alterada com taxas variáveis, consumo de protrombina alterado com protrombina residual do soro aumentado (LORENZI, 2003).

Em testes de triagem, o tempo de sangramento (TS) apresenta-se normal, pois as rolhas hemostáticas podem formar-se normalmente; deve fazer o teste de tempo de protrombina (TP), porque a alta aglomeração de fator tecidual utilizada nesse teste, resulta em ativação direta do fator tecidual fator VII e X, que acaba reprimindo a necessidade dos fatores VIII e IX; tempo de trombina (TT), devido a reação trombina-fibrinogênio vai ser normal (GORZIZA, 2012).

No momento que o fator IX é defeituoso, não são precisos testes anteriores. Entretanto se o fator defeituoso for o VIII, deve dosar o nível plasmático do antígeno von Willebrand por meio de eletroimunoensaio, para que consiga eliminar chance de ser a patologia de von Willebrand (RAPAPORT, 1990).

### **Diagnóstico diferencial**

Como dito anteriormente, em questões clínicas as hemofilias A e B são semelhantes, somente por meio do estudo laboratorial que se diferencia uma de outra (PINTO, et al., 2001). O diagnóstico que permite diferenciá-las é feito por meio da dosagem de ação dos fatores VIII e IX da coagulação (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011).

### **Diagnóstico alternativo e atual: diagnóstico molecular**

Normalmente a característica molecular da hemofilia A não é essencial para o diagnóstico da patologia, menos ainda para seu tratamento. No entanto, o diagnóstico molecular das hemofilias é totalmente significativo para identificação da portadora, em casos em que a situação é possível, mas não obrigatoriamente (filhas de mulher portadora) ou, em situações que não haja histórico familiar prévia de hemofilia, sucedeu o nascimento de uma pessoa hemofílica. Nesse caso, se faz importante a identificação da condição de portadora, principalmente em mulheres em idade fértil, pois possibilita que a mulher possa participar e tomar decisão sobre o planejamento da família.

O diagnóstico molecular das hemofilias possibilita estruturar um programa de aconselhamento genético/orientação familiar que permite definir com exatidão a condição genética da patologia (hereditária ou esporádica).

Estes dados adquiridos por meio dessa técnica permitem saber a característica da patologia, modalidades de transmissão genética, informações do diagnóstico pré e pós-natal, riscos de recorrência e até mesmo suporte psicológico e emocional (TAGARIELLO, et al., 2000).

O diagnóstico molecular das hemofilias relevância prática no diagnóstico pré-natal em países onde aborto de pessoas em caso de doenças graves é legal, por exemplo, nos Estados Unidos. Essa situação é ilegal para o Brasil, o que faz com seu uso seja limitado para esses tipos de casos (OLDENBURG, et al., 2000).

Uma das complicações temíveis da hemofilia A é a evolução de inibidores de fator VIII (aloanticorpos), que acontece em 10 a 30% dos pacientes. Pacientes com esse inibidor tornam-se resistentes a infusão de fator VIII, causando hemorragias mais severas e constantes, o que leva ao tratamento com produtos graves, pois produtos usados normalmente não são capazes de estancar o sangramento em casos assim, sendo necessário uso de agentes mais eficazes (OLDENBURG, et al., 2000).

Em 95% dos casos, a evolução do inibidor acontece nos primeiros 50 dias de infusão do concentrado do fator ausente no sangue, para suprir a necessidade do mesmo. O único tratamento disponível capaz de diminuir os inibidores em hemofilia é a imunotolerância, que é a infusão constante de concentrado de fator VIII, com a finalidade de melhorar a sintomatologia do paciente (OLDENBURG, et al., 2000).

Estudos relacionados a evolução de inibidores e os tipos de mutações mostram que mutações com troca de aminoácidos ou com pequenas deleções apresentaram pouca prevalência de inibidores (cerca de 5%). Entretanto, em grandes deleções, mutações sem sentido e predomínio de inversão do íntron 22 se relaciona a maior prevalência (7 a 10 vezes) de inibidores (cerca de 35%) (OLDENBURG, et al., 2000).

Resultados parecidos foram mostrados por Goodeve e Peake ao determinar a relação entre genótipo e fenótipo e a evolução de inibidores. É possível que paciente com a mutação de troca de sentido tenha possibilidade de sintetizar fator VIII endógeno, não funcional, mas necessário para inibir os anticorpos que agem contra os fatores, impedindo que a infusão de concentrado deles, seja suficiente para normalizá-los. No entanto, baixos níveis do fator VIII endógeno são sintetizadas em pacientes com falhas moleculares graves e o fator VIII exógeno simbolizaria, uma estranha proteína que geraria uma resposta imune (OLDENDURG, et al., 2000).

Além disso, mutações da cadeia leve do fator VIII possuem um risco maior de inibidores do que quando comparado com mutações na cadeia pesada. A maior parte dos inibidores em pacientes com hemofilia A acontece junto com mutações sem sentido trocando os domínios da proteína A1-A2 (entre os resíduos 482-501) e na união C1-C2 do fator VIII. Essas mutações ligadas ao risco aumentado de inibidor em até 50%, causado por mutação conformacional da proteína (OLDENDURG, et al., 1997).

Algumas mutações são mais frequentemente ligadas à evolução de inibidores em hemofilia A leve/moderada: Arg2150His, Trp2229Cys e Arg593Cys (HAY, et al., 1998). Em paciente com hemofilia A nesse caso, é recomendado desmopressina para situações de hemorragia, para tentar minimizar a ausência do fator VIII, tentado assim diminuir que ocorra a evolução de inibidor. Também se recomenda fazer um teste em paciente para verificar se há presença de inibidor mais frequentemente, particularmente até a 50<sup>a</sup> infusão.

Para finalizar, o diagnóstico molecular da hemofilia A é essencial para o aconselhamento genético. Principalmente em casos esporádicos, sem histórico familiar prévia da doença, apenas o conhecimento da mutação associada pode reconhecer a situação de portadora e dizer o possível risco de repetição da patologia da futura prole. O conhecimento do genótipo pode também apresentar vantagens como a previsão de risco de desenvolvimento de inibidores, que ajude na atuação dos anticorpos em cima dos fatores, posteriormente, para terapia gênica (SPIEGEL, et al., 2004).

### **Tratamento**

Tratamento das hemofilias tem como principal objetivo a reposição do fator da coagulação deficiente, como por exemplo o fator VIII na hemofilia A ou fator IX na hemofilia B (MINISTERIO DA SAÚDE, 2011).

O tratamento utilizado para hemofilia em sua maioria é composta por sangue humano ou produtos fabricados por engenharia genética, que mantém aos portadores de hemofilia uma vida muito próxima ao normal (RODRIGUES, 2005). Se baseia na reposição dos fatores de coagulação que estão ausentes na cascata de coagulação, que são fator o VIII e o fator IX, sendo feitos de duas maneiras diferentes por demanda ou profilaxia (MANSO, 2007).

Os fatores de coagulação são proteínas essenciais com síntese hepática do sangue sob a forma inativa, sendo ativadas quando há o rompimento de algum vaso sanguíneo (REZENDE, et al., 2006).

Somente em 1840, um médico inglês se interessou a estudar a origem do problema que até então não tinha tratamento, pela primeira vez se fez uma transfusão de sangue em um paciente hemofílico em que o sangramento cessou imediatamente (RODRIGUES, 2005).

No período das décadas 60 a 70, ocorreram transfusões do plasma humano, não obteve resultado, devido à falta de inativadores. E no período dos anos 70 a 80 apareceram os concentrados de liofilizados, que possibilitou as intervenções cirúrgicas. (RODRIGUES, 2005).

Devido à contaminação de agentes infecciosos, nos anos 80 voltaram-se os estudos focados no procedimento de inativadores que permitiam uma terapêutica com segurança e eficácia. Por fim, nos anos 90 surgiram os primeiros concentrados comerciais de alta pureza e conquistas dos fatores VIII (RODRIGUES, 2005).

Obtendo o diagnóstico da hemofilia o tratamento ocorre de duas formas: preventivo ou por demanda.

### **Tratamento atual**

O tratamento feito por transfusão de sangue era realizado antigamente, quando ainda não havia os fatores de coagulação. Atualmente se usa tratamentos feitos à base de plasma humano, em que são retirados os fatores de coagulação VIII e IX, para serem administrados por via endovenosa, possuindo vantagens e desvantagens (RODRIGUES, 2005).

Vantagens:

Os fatores são mais estáveis em sua forma seca, o que permite uma grande quantidade em uma concentração pequena (RODRIGUES, 2005).

Desvantagens:

Requer uma grande quantidade de doadores, já que sua atividade é reduzida pelo fracionamento e os pacientes podem ter doenças desconhecidas, não podendo ser excluída essa opção, alguns vírus podem escapar da detecção das técnicas de purificação (RODRIGUES, 2005). O uso de inibidores é outro método pouco vantajoso, sendo uma das complicações de forma mais grave da hemofilia por se tratar de anticorpos formados para a destruição de substâncias estranhas ao nosso corpo, incluindo a administração dos fatores VIII e IX. Sua administração neutraliza o tratamento e não controla a hemorragia (RODRIGUES, 2005).

A maioria dos inibidores são detectados quando criança com exame sanguíneo como "Doseamento do inibidor", com o Método de Bethesda (RODRIGUES, 2005). Sua descoberta pode ser também durante um exame de rotina no qual o tratamento de reposição não cessa a hemorragia, assim a presença dos inibidores será confirmada pelo método de Bethesda (SOUZA, 2010).

Esse método verifica a quantidade e a presença, tendo o resultado pelo número de unidade de Bethesda, o alto será a elevação do número de inibidores no sangue, e o baixo será a diminuição dos inibidores (RODRIGUES, 2005).

### **Terapia farmacológica**

Consiste na administração de tipos de concentrados de agentes hemostáticos que podem ser utilizados para auxiliar na coagulação, Crio-precipitado, Plasma fresco congelado, Concentrado do fator VIII ou IX, Desmopressina, Terapia

Antifibrinolítica, Concentrado de fator VIII Porcino e Complexo concentrado de protrombina (COLOMBO, JÚNIOR, 2013).

Em crio-precipitado é utilizada uma bolsa de um doador para que seja centrifugado e congelado. No plasma fresco é feita a administração do VIII purificado ou fazendo a recombinação do DNA. Concentrado de fator VIII Porcino é utilizado por paciente que contém um alto nível de inibidores presentes no sangue (COLOMBO, et al., 2013).

### **Imuno-tolerância**

Consiste no tratamento de pacientes com hemofilia A congênita que aumentam o número de inibidores contra a infusão do fator VIII. O tratamento é por tempo prolongado, várias vezes por semana, cerca de três a sete dias, com objetivo de erradicar permanentemente os inibidores. Em cerca de 80% dos pacientes tratados podem ocorrer a cura (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

### **Concentrado de Complexo Protrombínico(CCP) e ativado (CCPA)**

Não é conhecido totalmente o mecanismo da ação de CCPA, que atua através do complexo FII/FXa, já o CCP tem grandes quantidades de fatores II, VII, X, e traços do fator VIII, e uma quantidade fixa do IX, tanto o CCP e CCPA agem em pontos afastados na cascata de coagulação, são conhecidas como agentes Bypassing, fazem um Bypass que significa uma ponte através do defeito produzido pelo inibidor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

O CCP é utilizado no tratamento de deficiência dos fatores II, VII e X, em paciente com hemofilia B, contém os fatores II, VII, IX E X que são adquiridos pelo fracionamento de Pool de plasma, somente hemofílicos que não tem risco de trombose podem fazer o uso.

CCPA é utilizado para paciente hemofílicos A e B se assemelha ao CCP, porém os fatores II, VII, IX e X estão ativados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

### **Terapia gênica**

Com a localização, estrutura do gene e função dos fatores a tecnologia do DNA recombinante possibilita a clonagem do gene. O tratamento gênico vem sendo um método revolucionário, os seus ótimos resultados com cobaias, traz uma esperança de sucesso. A terapia insere um novo código normal, para que haja uma produção do fator normal dos fatores que ocorreram a mutação (COLOMBO, et al., 2013).

Permite que o aumento do número de concentração do fator em falta no sangue, por exemplo, o VIII e IX. Há alguns contra tempos a serem estudados mais profundamente. É caracterizado pelo corpo rejeitar ou destruir o seu produto, a dimensão do fator também caracteriza outro obstáculo, pelo seu tamanho há uma dificuldade de transporte e a dosagem a ser administrada, que não pode ser alta e nem baixa, podendo não ter efeito algum ou produzindo efeito tóxico ao organismo e provocar outros problemas (RODRIGUES, 2005).

A hemofilia não tem cura, o seu tratamento ajuda a prevenir as hemorragias causadas por algum dano ou simplesmente espontâneo. Por mais que tenha pesquisas no ramo genético ainda não se conseguiu inserir a terapia gênica para que uma pessoa hemofílica não passe aos seus descendentes (CONAPE, 2013).

### **Profilaxia**

Apenas previne o aparecimento de hemorragias, com regulares aplicações de injeções do fator de 2 a 3 vezes por semana. Não é a cura da hemofilia, ela ajuda a diminuir e evita os sintomas como hemorragia, diminui o tempo de internação e a intensidade de dor (MANSO, 2007).

A prevenção através da profilaxia é fundamental para assegurar uma melhor qualidade de vida, permitindo um tratamento rápido das crises hemorrágicas, mas se deve começar quando crianças (COLOMBO, et al., 2013).

A profilaxia são fatores de coagulação que são administrados até que ocorra a primeira hemorragia ou até os dois primeiros anos de idade, essa administração tem a finalidade de precaver e reduzir os danos das hemartroses que são caracterizadas por sangramentos intra-articulares (MANSO, 2007).

Por demanda ocorre a utilização do fator de coagulação, apenas no momento em que se instala a hemartrose, podendo causar prejuízo osteomioarticulares (MANSO, 2007).

### **Conclusão**

Por meio do presente trabalho nota-se que os hemofílicos em sua maioria possuem casos da doença na família, visto que a mesma possui fundo genético. A hemorragia, característica marcante da hemofilia, pode ser desencadeada por diversos fatores, que são influenciados também por suas diferentes formas e graus. Apesar dos aspectos clínicos serem semelhantes para ambos os tipos, os

diagnósticos laboratorial e diferencial permitem que sejam descobertas as especificidades, de acordo com os fatores.

Já o diagnóstico molecular dá a perspectiva do aconselhamento genético, fornecendo aos pacientes a oportunidade de descobrir se o indivíduo e seus descendentes tem a possibilidade de ter a doença. Oferecer o tratamento o quanto antes é importante para que os danos derivados do sangramento sejam menores ou até mesmo não ocorram, assim como a profilaxia ajuda na redução dos sintomas. A hemofilia ainda é uma doença sem cura e exige cuidados por parte do portador, porém, se as recomendações médicas forem seguidas da forma correta o hemofílico pode viver uma vida normal.

### **Referências**

ALMEIDA F.A e VIDALT.O. **Hemofilia na infância: o impacto da doença sobre a atuação dos pais na educação da criança [Trabalho de conclusão de curso de Enfermagem]**. São Paulo, Brasil: Hospital Israelita Albert Einstein. 2008.

AANTUNES,S.W. et al. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. São Paulo, 2005.

APH – **Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congênitas**. 2013. Disponível em: <<http://aphemofilia.pt/disturbios-hemorragicos/hemofilia/a-historia-da-hemofilia/>> Acesso em: 25 nov. 2017

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. **Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos**. Elaborado por: Marcelo Thá Accioly Veiga, Suely Meireles Rezende, Silmara Aparecida Lima Montalvão. Brasília: 2009.

Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. **Manual de reabilitação na hemofilia**. Elaborado por: Mônica Hermida Cerqueira et al. Brasília: 2011.

BRINKE A.,et al. **Two chimaeric transcription units result from an inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene and a region reportedly affected by reciprocal translocations in T-cell leukaemia**. Hum Mol Genet. 1996;12:1945-51.

CABRAL, D. R. "**Hemofilia: aspectos fisiológicos, moleculares, genéticos e possíveis tratamentos**." (2015).

CALEGARO, J. U. M. **Avaliação clínica após um ano da sinovectomia por samário-153 hidroxapatita em pacientes com artropatia hemolítica**. 2007. 64 páginas. Dissertação submetida para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Brasília, 2007.

CARVALHO E.S. Hemofilia A: Revisão Bibliográfica. **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**. Salvador- BA. 2007.

CHAVES D.G, RODRUGUES C.V. **Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(5): 384-90.

CHESP – **Centro do Hemofílicos do Estado de São Paulo**. Disponível em: <<http://chesp.org.br/hemofilia/historia-da-hemofilia/>> Acesso em: 25 nov. 2017

COLOMBO, R. T. and JÚNIOR, Z.G. "**Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento**." Infarma-Ciências Farmacêuticas 25.3 (2013): 155-162.

DUNN, A.L. **Fisiopatologia, diagnóstico e prevenção de artropatia em pacientes com hemofilia.** Hemofilia, v. 17, n. 4, p. 571-578, 2011.

FERNANDES, A. C, et al. **O uso de células-tronco mesenquimais como nova perspectiva de tratamento para hemofilia B.** Três Corações, 2011. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 9, n. 1, p. 239-257.

FERNANDES, A.C. et al **da proteína recombinante Fator IX da coagulação sanguínea humana em células de mamífero.** 2014

FLORES, R. P. G. et al. **Hemofilia e Anestesia.** Rev. Bras. Anesthesiol. 2004; 54: 867-68.

FREIRE M., et al. **Hemofilia A adquirida associada à artrite reumatoide.** Rev. Bras. Reumatol. 2009; 49(03): 302-9. Bernard J, Lévy JP. Hematologia. 9 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1998. 336-339p.

GOODEVE A, PEAKE I.R. **The molecular basis hemophilia a: genotypephenotype relationships and inhibitor development.** Semin Thromb Hemost. 2003;29:23-30

GOODEVE A. et al. **Experience of a single Italian center in genetic counseling for hemophilia: from linkage analysis to molecular diagnosis.**

GRAY, S.t. and GEORGE B. D. **Esboço histórico da operação da transfusão do sangue.** 1922

HAY C.R. , et al. **Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A.** Thromb Haemost. 1998;79:762-6.

IGRAM, G. I. C. **The history of haemophilia.** 1976

II Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – II CONAPE Francisco Beltrão/PR, 02, 03 e 04 de outubro de 2013. **Coagulopatias hereditárias: hemofilia de Doença de Von Willebrand que incidem na região de abrangência da 8ª regional da saúde III:IIIIIIII**  
Thais Silva de Carvalho 1 Thamara Andressa Fagundes 2 Gisele Arruda 3 Franciele Aní Caovilla Follador.

LAKICH D. et al **Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A.** Nat Genet. 1993;5:236-41.

MANSO V.M.C. **Panorama histórico e distribuição da hemofilia no Brasil.** 2011 [30 out. 2011]; Available Rodrigues N. Hemofilia: origem, transmissão e terapia génica. Universidade Nova de Lisboa. 2005 [cited 2011 20/10]. Available from: <http://biogilde.files.wordpress.com/2010/11/hemofilia.pdf>.

OLDENBURG J. et al **HLA Genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII.** Thromb Haemost. 1997;77:238-42

OLDENBURG J. et al. **Risk factor for inhibitor development in hemophilia A.** Haematologica. 2000;85(Suppl 10):7-17.

OLIVEIRA, L.H. **Levantamento bibliográfico, leitura, fichamento e resenha.**2008. Disponível em:. Acesso em 28 de abril de 2015.

PINTO, G.M, et al. **Hemofilia A.** Porto Alegre: Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. 2001. 30p

PIO, S. et al. "**As bases moleculares da hemofilia A.**" Revista da Associação Médica Brasileira 55.2 (2009): 213-219.

PIO, S.F., et al. **As bases moleculares da hemofilia A.** Rev. da Assoc. Med. Bras. 2009; 55(2): 213-9.from: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00098\\_01C.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00098_01C.pdf).

RAPAPORT, T.S. **Hematologia: introdução.** São Paulo: Rocca. 1990. 403-9p.

REZENDE, S.M. et al. **Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report.** Haemophilia. 2009; 15: 142–149.

RODRIGUES, N. C. A. **Hemofilia: origem, transmissão e terapia gênica.** Lisboa, 2005.

ROSSET, C. **Genética, patologia molecular e formação de inibidores anti-FVIII na hemofilia A.** 2013. 122 páginas. Dissertação submetida para a obtenção do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular. Porto Alegre, 2013.

ROSSI, M.B. **Hemofilia: o cuidado e a dimensão psicológica do adoecimento.** 2013

SPIEGEL, P.C. et al. **Surface-exposed hemophilic mutations across the factor VIII C2 domain have variable effects.** Tagariello G, Belvoni D, Salviato R, Are A, De Biasi E.,

TEIXEIRA, A. P. **Transfusão do sangue.** 1884