

Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do fator VIII/recombinante

Epidemiological profile of patients with Hemophilia A and diseases associated with the use of factor VIII/recombinant

Cássia Rozária da Silva Souza¹, Marcos do Nascimento Bentes², Viviana Maria Araújo de Oliveira³, Myuki Alfaia Esashika Crispim⁴, Raquel Lins Bentes⁵

¹Enfermeira, Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Docente na Universidade do Estado do Amazonas – UEA; ²Graduado em Medicina, Mestre do Programa de Pós-Graduação em Hematologia e Hemoterapia da FHEMOAM/UEA; ³Doutora em Programa Multi-institucional de Pós-Graduação em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM, Bioquímica da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – FHEMOAM; ⁴Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública (Microbiologia) pela Universidade Federal de Goiás – UFG, Farmacêutica Bioquímica da FHEMOAM; ⁵Graduado em Medicina, Residente de Clínica Médica da Fundação Hospital Adriano Jorge e da UEA.

Resumo

Introdução: o Brasil é o quarto país em casos de Hemofilia A. O tratamento é infundir o fator de coagulação ausente. Reações ao uso do fator podem incluir manifestações alérgicas, doenças virais transfusionais e aloanticorpos. **Objetivo:** analisar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A, e as doenças associadas ao uso do fator VIII e fator VIII recombinante. **Metodologia:** estudo transversal descritivo e retrospectivo. A coleta de dados foi realizada nos prontuários de pacientes com diagnóstico de hemofilia A, preenchidos com mais de 70% das informações, na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Brasil. **Resultados:** o Ministério da Saúde identificou no Estado do Amazonas, o registro de 276 indivíduos com diagnóstico de Hemofilia A. Incluídos para análise neste estudo 164 prontuários. Características sociodemográficas: homens 99,4%, adolescentes (28%) e jovens (26,8%); de cor parda 67,1%, ensino fundamental incompleto 28,6% e, exercendo a ocupação de estudante 42,7%. Condição clínica: 36,6% classificados com hemofilia A grave. Todos os pacientes tiveram diagnóstico clínico e laboratorial. O parentesco mais comum é o de irmãos com 35,3%. Sintomas predominantes: hemartrose 45,4%; dor 31,9%; edema 24% e artropatia 8,5%. O fator VIII recombinante, administrado em 34,8% dos pacientes, enquanto o fator VIII plasmático em 28,0%. Administrados doses de 2000UI a 2999UI. As complicações: artralgia 77,4% e hemorragia 77,4%. **Conclusão:** cuidados qualificados dos profissionais de saúde auxiliam na prevenção de complicações sérias, resultando em qualidade de vida ao hemofílico.

Palavras chave: Hemofilia A. Fator VIII. Inibidor de fator.

Abstract

Introduction: Brazil is the fourth country in cases of Hemophilia A. The treatment is to infuse the missing clotting factor. Reactions to the use of the factor can include, allergic manifestations, transfusion viral diseases and alloantibodies. **Objective:** analyze the epidemiological profile of patients with Hemophilia A, and the diseases associated with the use of factor VIII and recombinant factor VIII. **Methodology:** descriptive and retrospective cross-sectional study. Data collection was carried out in the medical records of patients diagnosed with hemophilia A, filled with more than 70% of the information, at the Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Brazil. **Results:** in the Ministry of Health of Brazil, it was identified, for the State from Amazonas, the registry of 276 individuals diagnosed with Hemophilia A. Included in the analysis for this study, 164 medical records. Sociodemographic characteristics: male, 99.4%, adolescents (28%) and young people (26.8%), brown skin color, 67.1%, incomplete elementary school, 28.6%, and working as a student, 42.7%. Clinical condition: 36.6% classified with severe hemophilia A. All patients had a clinical and laboratory diagnosis. The most common kinship is that of brothers, 35.3%. Predominant symptoms: hemarthrosis 45.4%, pain 31.9%, edema 24% and arthropathy 8.5%. Recombinant factor VIII, administered in 34.8% of patients, while plasma factor VIII in 28.0%. Doses of 2000 IU to 2999 IU were administered. Complications: arthralgia 77.4% and hemorrhage 77.4%. **Conclusion:** qualified care by health professionals helps to prevent serious complications, resulting in quality of life for the hemophilic.

Keywords: Hemophilia A. Factor VIII. Factor inhibitor.

INTRODUÇÃO

O Dr. John Conrad Otto publicou em 1803, o primeiro artigo sobre um transtorno de hemorragia familiar afe-

tando somente os membros do sexo masculino. A doença hemorrágica recebeu a denominação de hemofilia em 1828, durante os estudos realizados na Universidade de Zurique por Friedrich Hopff e o Dr. Schonlein¹.

A World Federation of Hemophilia (WFH), estima a existência de 400.000 casos no mundo, apesar da falta de dados, principalmente as do Continente Africano.

Correspondente/Corresponding: *Cássia Rozária da Silva Souza – Escola Superior de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Amazonas – ESA/UEA. – End: Av. Carvalho Leal, 1977. Cachoerinha, Manaus – AM, 69065-001. – Tel: (92) 99987-3106 – E-mail: crousouza@uea.edu.br

Segundo o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, existem 12.983 pacientes com Hemofilia A cadastrados no país, o que segundo a WFH, representa a quarta maior população de pacientes com a doença²⁻⁴.

Classificada como distúrbio de coagulação que favorece hemorragias, a hemofilia A, resulta da mutação genética espontânea dos gametas de um dos pais e repassado aos seus descendentes ou de falha nos estágios iniciais da embriogênese, gerando mitoses sucessivas de gene defeituoso. Este gene que codifica o Fator VIII (FVIII), encontra-se na extremidade longa do cromossomo X e é uma glicoproteína essencial à cascata de coagulação sanguínea²⁻⁷.

Tais mutações incluem inversões, deleções, inserções, mutações sem sentido e de sentido trocado, o que ocasiona deficiência ou disfunção de FVIII. Assim se descreve um dos transtornos quantitativo ou qualitativo das proteínas pró coagulantes, consequência de uma alteração no cromossomo sexual X de caráter recessivo^{2,7}.

O sistema hemostático é responsável pela estabilidade entre coagulação e fibrinólise, visa reparar eventos hemorrágicos, ativa a cascata de coagulação, forma coágulo e repara a lesão vascular sofrida, nas etapas de hemostasia primária, secundária (cascata de coagulação para a formação de tampão) e sistema fibrinolítico (degradação da fibrina). Todo o processo hemostático está direcionado a manter a integridade da parede vascular, o fluxo sanguíneo normal e o equilíbrio do ambiente interno⁶⁻⁸.

O modelo baseado em superfície celular divide a coagulação sanguínea nas seguintes fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização ou estabilização do coágulo, visando à fluidez do sangue restrito ao espaço vascular⁷⁻⁸.

Este modelo nos fornece um atual entendimento da fisiopatologia do mecanismo que causa a hemofilia. Ele sugere que o fator X ativado gerado pelo complexo FT/VIII não produz resultados suficientes, na superfície da célula, para evitar a hemofilia. Segundo tal modelo, a Hemofilia é resultado de uma deficiência de geração do Fator X ativado na superfície das plaquetas, o que resulta na falha da produção de trombina⁷⁻⁸.

O tratamento do hemofílico atualmente no Brasil é realizado por reposição de concentrados de dois fatores de origem: Plasmática (produzido a partir de plasma humano) e recombinante (elaborado por tecnologia de DNA recombinante)⁵.

Durante o uso dos fatores VIII e IX pode haver o aparecimento de anticorpos denominados de inibidores, que diminuem a ação dos fatores, com prevalências na hemofilia A (10% – 30%) e na hemofilia B (1% – 5%). Fatores genéticos relacionados e o tipo de mutação associados à doença, contribuem para seu aparecimento, tais como inversões, mutações sem sentido (*nonsense*) e grandes defeitos moleculares no gene do FVIII, principalmente na hemofilia A grave^{2,5}.

Enquanto as complicações decorrentes do uso do FVIII Plasmático ou FVIII Recombinante podem ser

imediatas e imunes, tais como²⁻³: Alergia, que podem manifestar-se por dor no local de aplicação, dor no peito, redução da pressão arterial e tonturas durante a infusão ou o aparecimento de placas urticariformes, prurido, formigamento nos braços, orelhas e face, visão turva, náuseas, dores de estômago e agitação, há relatos de edema facial e casos de choque anafilático.

Complicações tardias e imunes incluem o desenvolvimento de inibidores (anticorpos para o FVIII infundido), reduzindo a eficiência do tratamento hemostático e originando morbidade significativa. As transmitidas pelo sangue como infecções por Parvovirus B19, HBV e HCV, podem levar a falência hepática e hepatocarcinoma. Complicações relacionadas ao cateter no tratamento, por exemplo, infecções locais, bacteremia e trombose no local de inserção do cateter. Estudos, sugerem que todos os pacientes possuem risco potencial^{2,5}.

Inserido no Programa Nacional de Hemofilia do Ministério da Saúde⁵, observamos no Estado do Amazonas, escassez de dados sobre os efeitos atuais causados pela doença e pelo uso de fatores de coagulação. Soma-se ao fato de que esses pacientes residem no interior do estado com particularidades étnicas e ambientais. Neste contexto, torna-se relevante analisar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e as doenças associadas ao uso do FVIII e fator VIII recombinante.

METODOLOGIA

A pesquisa realizada é um estudo epidemiológico transversal, descritivo. Os estudos epidemiológicos são fundamentais no alicerce, esclarecimento e compreensão de elementos e fatores de riscos das doenças⁹.

No Brasil, todo portador de uma coagulopatia hereditária deve ser cadastrado no Registro Nacional das Coagulopatias Hereditárias (RNCH) da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do MS. Os Centros de Tratamento em Hemofilia (CTH) são responsáveis pelo acompanhamento hematológico, diagnóstico, terapêutico, abordagem multidisciplinar e gerenciamento da distribuição domiciliar de fator. A Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM) é responsável por coordenar e prestar assistência a todos os hemofílicos do Estado do Amazonas^{5,10}.

Os dados foram coletados dos arquivos do Departamento de Sistema de Atendimento Médico e Estatístico (SAME) da FHMOAM, levando em consideração os seguintes critérios de inclusão: Prontuário de pacientes preenchidos com o mínimo de 70% dos dados requeridos para este estudo. Foram excluídos os prontuários de pacientes com letra ilegível, incompletos e de etnia indígena.

Realizada a coleta de dados no mês de outubro de 2019. As informações epidemiológicas, clínicas e demográficas registradas nos prontuários foram depositadas em um banco de dados no Programa Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) elaborando e sistematizando os dados em planilha eletrônica e

identificando a frequência absoluta para cálculo dos testes estatísticos.

Foi construída uma matriz de dados para facilitar a observação sistematizada das informações coletadas na pesquisa. Cada matriz de dado construída está em conformidade com as variáveis em estudo de acordo com os caracteres epidemiológicos⁹. Aplicado o teste de probabilidade de significância com valor de $p < 0,05$.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMOAM, com o CAAE: 11986918.6.0000.0009 e de acordo com a Resolução 466/2012 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa com Seres Humanos no Brasil.

RESULTADOS

Registrado no RNCH do MS e disponibilizado pela FHEMOAM em 2020, consta cadastrados 395 indivíduos com diagnóstico de coagulopatias no Estado do Amazonas. Com diagnóstico de Hemofilia A, 276 pessoas e 119 são portadores de outras doenças hemorrágicas, como a Hemofilia B e Doença de Von Willebrand¹⁰.

Foram excluídos prontuários de 29 pacientes de etnia indígena e 70 por apresentarem letra ilegível e estarem incompletos. Também foram excluídos os prontuários de quatro pacientes com uso de Feiba e de quatro pacientes que além da Hemofilia A eram portadores de outras doenças, como o Lupus. Após as exclusões foram analisados os dados de 164 prontuários.

As características sociodemográficas dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1, que em sua maioria, são masculinos 163 (99,4%), a faixa etária prevalente encontra-se entre os adolescentes e jovens com 46 (28%) e 44 (26,8%) pacientes, respectivamente. Quanto a cor da pele, 110 (67,1%) são pardos, 47 (28,6%) com escolaridade de Ensino Fundamental Incompleto. Enquanto a ocupação havia registro 70 (42,7%) como estudantes e 14 (8,6%) pacientes com idade igual e inferior a cinco anos, que não tem profissão.

Tabela 1 – Características sociodemográfica, Manaus, Amazonas, 2020

Variáveis	164 (100%)
Gênero	
Masculino	163 (99,4)
Feminino	1 (0,6)
Faixa Etária (anos)	
0 a 11	31 (19,0)
12 a 21	46 (28,0)
22 a 31	44 (26,8)
32 a 41	22 (13,4)
42 a 51	13 (8,0)
≥52	8 (4,8)
Cor da pele	
Branca	30 (18,3)
Preta	15 (9,2)
Parda	110 (67,1)

Variáveis	164 (100%)
Sem registro	09 (5,4)
Escolaridade	
Não Alfabetizado	20 (12,2)
Alfabetizado	05 (3,0)
Ensino Fundamental Incompleto	47 (28,6)
Ensino Fundamental Completo	05 (3,0)
Ensino Médio Incompleto / Completo	57 (34,9)
Ensino Superior Incompleto / Completo	12 (7,4)
Sem Registro	18 (10,9)
Ocupação	
Agente administrativo	12 (7,3)
Agricultor	7 (4,3)
Estudante	70 (42,7)
Menor de idade	14 (8,6)
Outras	28 (17,0)
Sem registro	33 (20,1)

Fonte: FHEMOAM¹⁰.

Em relação à naturalidade, a maioria é de Manaus, 118 (72,0%) e 46 (28,0%) de outras localidades. O mesmo ocorreu para procedência, onde 131 (79,9%) residem em Manaus e 33 (20,1%) residentes do interior do Estado do Amazonas.

Em relação a gravidade da hemofilia A, encontra-se proporcionalmente ligada ao grau de deficiência do fator hemostático, classificando-se em: grave, moderada e leve^{2,5}. Sobre a condição clínica dos pacientes, 60 (36,6%) estão classificados com hemofilia A grave; 58 (35,4%) com hemofilia A leve e 28 (17,1%) deles apresentam condições moderada da doença. Todos os diagnósticos, após anamnese e história clínica do paciente, foram confirmados por meio do exame laboratorial e cadastrados no DATASUS.

Os sinais e sintomas registrados nos prontuários foram: hemartrose 70 (45,4%), dor 49 (31,9%), edema 37 (24%) e artropatia 13(8,5%). Em 55 prontuários observamos mais de um sinal e sintoma.

Na Tabela 2 são apresentados os riscos em relação a estas variáveis.

Tabela 2 – Sinais e sintomas presentes nos pacientes, Manaus, Amazonas, 2020

Sinais e Sintomas	Afetados / Em Risco (%)
Artropatia	13 (8,5)
Dor	49 (31,9)
Edema	37 (24)
Epistaxe	5 (3,3)
Febre	12 (7,8)
Gengivorragia	10 (6,5)
Hemartrose	70 (45,4)
Hematomas	9 (5,9)
Sem queixas	45 (29,2)
Sem registro	10 (6,5)

Fonte: FHEMOAM¹⁰.

O fator VIII Recombinante foi administrado em 57 (34,8%) pacientes, o FVIII plasmático em 46 (28,0%) e em

37 (22,6%) usuários administrado alternância da prescrição de FVIII e FVIII Recombinante. Em 24 (14,6%) prontuários as informações estavam com registros incompletos, exemplo, prescrito o fator, mas não especificava o tipo de fator e/ou sua dosagem. Observou-se que a terapêutica dos pacientes era com doses de 2000UI a 2999UI.

As complicações de maior predominância encontradas nos pacientes foram a artralgia e a hemorragia, cada uma com uma incidência de 77,3% e 78,4% respectiva-

mente, usando como medicamento o Fator VIII e Fator VIII Recombinante, apresentados abaixo. Na Tabela 3, estão demonstradas todas as comparações em que foi possível aplicar o teste, nela está sendo averiguada a associação estatisticamente significativa entre a presença de complicações e o fator. Considerando o nível de significância de 5%, não temos evidências estatísticas de associação entre as complicações e os fatores.

Tabela 3 – Distribuição das complicações dos pacientes associadas ao Fator VIII e Fator VIII Recombinante. Manaus, Amazonas, 2020

Complicações	Fator VIII	Fator VIII Recombinante	Total (%)	P-Valor ¹
	n (%)	n (%)		
Artralgia				0,101
Afetados (%)	20 (26,7)	38 (50,7)	58 (77,3)	
Não afetados (%)	12 (16)	5 (6,7)	17 (22,7)	
Dor abdominal				0,169
Afetados (%)	11 (11,6)	7 (7,4)	18 (18,9)	
Não afetados (%)	29 (30,5)	48 (50,5)	77 (81,1)	
Dor musculoesquelética				0,789
Afetados (%)	7 (7,4)	6 (6,4)	13 (13,8)	
Não afetados (%)	33 (35,1)	48 (51,1)	81 (86,2)	
Edema				0,656
Afetados (%)	17 (17,9)	21 (22,1)	38 (40)	
Não afetados (%)	23 (24,2)	34 (35,8)	57 (60)	
Exantema/prurido				0,686
Afetados (%)	5 (5,3)	10 (10,5)	15 (15,8)	
Não afetados (%)	35 (36,8)	45 (47,4)	80 (84,2)	
Hemorragia				0,273
Afetados (%)	26 (35,1)	32 (43,2)	58 (78,4)	
Não afetados (%)	6 (8,1)	10 (13,5)	16 (21,6)	
Náusea/Vômito				0,173
Afetados (%)	9 (9,5)	5 (5,3)	14 (14,7)	
Não afetados (%)	31 (32,6)	50 (52,6)	81 (85,3)	

¹Teste Qui-quadrado de Pearson.
Fonte: FHMOAM¹⁰.

DISCUSSÃO

As Hemofilias, distúrbio de coagulação que favorece as hemorragias, são responsáveis por situações complicadas e prementes em seus portadores, causando dor, desconforto e eventos adversos importantes, que necessitam ser analisados, pois a associação destes fatores determina a qualidade de vida dos pacientes com esta patologia²⁻³.

Acerca das características sociodemográficas de pacientes com hemofilia A, os achados deste estudo vão ao encontro dos achados de outros autores. A literatura afirma que em sua maioria são jovens do gênero masculino. A OMS registrou no Brasil, em 2017, um percentil

de 98,30% pacientes, do gênero masculino e 1,70% do gênero feminino, demonstrando a raridade da doença em mulheres e atrelado ao cromossomo X recessivo concordando com caráter hereditário da doença^{2,5,11-13}.

Observou-se uma prevalência de idade entre 12 a 21 anos (28,0%), com uma elevada incidência da doença em pessoas com idade menor de 21 anos, que totaliza 77 (47,0%) dos casos registrados no Amazonas¹¹⁻¹³.

Martínez-Sánchez *et al.*,¹¹ Ferreira *et al.*¹² e Souza *et al.*¹³, descreveram em suas publicações maior número de casos de hemofilia A em clientes com idade inferior a 19 anos de idade. Deve-se levar em consideração a

importância destas informações para o planejamento de ações de saúde voltado para esta faixa etária, humanizando a assistência prestada, com início precoce do tratamento considerando a adesão e a dificuldade do auto tratamento².

Na pesquisa realizada por Sousa *et al.*,¹³ com hemofílicos cadastrados no Hemocentro do estado da Paraíba, foi observado que a maioria dos indivíduos era de cor parda, semelhante ao encontrado neste estudo, com 67,1% das pacientes pesquisados. No Amazonas conforme dados do IBGE de 2010,¹⁴ a raça prevalente é a Parda. Se compararmos o estudo realizado por Recht *et al.*,¹⁵ nos Estados Unidos, mais de 60 % dos pesquisados são da raça branca, não sendo, portanto, conclusiva a relação entre raça e doença.

As informações sociodemográficas relacionadas à ocupação mostra que a maioria (42,7%) é estudante. Lembrando que a hemofilia é caracterizada por incapacidade de atividade motora, artrose, hemartrose, gerando dificuldade e limitação, principalmente nas atividades escolares e laborais,^{4,6,11} assim sendo, torna-se premente compreender que tais atividades, realizadas pelos hemofílicos, necessitam ser adaptadas às suas condições para prevenir maior gravidade e “um impacto social ainda maior sobre esse grupo”⁴.

No estudo de Martínez-Sanchez *et al.*¹¹ realizado no Departamento de Antioquia na Colômbia e de Recht *et al.*,¹⁵ em seu estudo multicêntrico em 20 locais nos EUA, os resultados mostram que os pacientes apresentam algum tipo de limitação para a realização de atividades laborais, recreativas e escolares e que somente 28% exerciam as atividades sem limitações. No presente estudo, 36,6%, apresentaram a forma grave da patologia, o que se constitui em fator incapacitante importante. Entretanto, cerca de 35,4% dos pacientes da FHMOAM, apresentam a forma leve da hemofilia e estes, realizam as atividades sem limitações.

A escolaridade é outro fator a ser levado em conta nesta pesquisa, grande parte relatou ter ensino fundamental incompleto (28,6%). Ocorre a possibilidade de tal resultado estar associado as limitações físicas impostas pela patologia o que geraria incapacidade de dar seguimento aos estudos^{6,11,15}. O nível de ensino para Sayago e Lorenzo⁴ nos hemofílicos pode influenciar na adesão ao tratamento por interferir em seu conhecimento sobre a patologia e suas complicações.

Quanto ao município de origem constatou-se que a maior parte é natural de Manaus 72,0%. Residem na cidade 79,9% dos pesquisados e 20,1% moram no interior do estado. Nos relatórios da WFH,² há registro de que a maioria dos portadores desta patologia, pertencem às classes mais baixas da população, apresentam dificuldades na adesão ao tratamento por questões financeiras.

Segundo Sayago e Lorenzo⁴, no Brasil 85 a 90% dos pacientes com hemofilia pertencem à população com baixa renda, o que gera situações de agravo da doença em função da não adesão ao tratamento por diversos

fatores, dentre eles: distância do centro especializado de tratamento, transporte até o local, falta de verbas para locomoção, desemprego e desistência escolar gerada pela incapacidade da realização das atividades provocados pelos efeitos agudos e crônicos da doença.

Nos prontuários analisados, as complicações predominantes entre os pacientes foi Artralgia (77,3%) e Hemorragia (78,4%). Em relação aos fatores, no Fator VIII, foram registrados 26 (35,1%) pacientes que apresentaram hemorragia, essa foi à complicação mais presente nesse fator. Quanto ao fator VIII recombinante, o número de pacientes afetados por Artralgia foi maior, presente em 38 (50,7%)^{2,5,11,16-17}. Deve-se, entretanto, mencionar que mais de um sinal e sintoma foram identificados no mesmo paciente, assim, por exemplo, ele pode apresentar náuseas, vômito, seguido de dor abdominal, conforme dados na Tabela 3 e observados no estudo da U.S. *National Library of Medicine*¹⁶.

Observou-se que os sinais e sintomas apresentados eram relacionados concomitante e/ou após a administração do fator. Embora a literatura consultada afirme que o uso do FVIII recombinante aumenta 2,4 vezes o risco de desenvolver inibidores se comparado com FVIII plasmático, os sinais e sintomas foram referidos após o uso tanto de FVIII como do FVIII recombinante^{2,17}.

Os sinais e sintomas clínicos referidos não estavam relacionados a comorbidades pré-existentes na maioria dos casos, dos 164 pacientes do estudo, 154 tinham informações sobre os sinais e sintomas. Sendo a hemartrose o sinal mais predominante entre esses pacientes, 70 (45,4%) e a dor apresentou o segundo maior percentual, cerca de 49 (31,9%) registros.

A formação de inibidores é um dos maiores requerimentos na Hemofilia. O FVIII exógeno usado na terapia de reposição é visto como proteína estranha e desencadeia uma resposta imune. Em alguns casos ocorre uma interação entre predisposição genética e condições ambientais ou exógenas para o desenvolvimento dos inibidores, dentre elas¹⁸: Tipo e gravidade da hemofilia; Etnia do paciente; Genótipo da Hemofilia e Imunofenótipo.

Dentre os fatores de risco não genéticos para desenvolver o inibidor, o mais controverso é o papel do tipo de produto usado no tratamento dos pacientes. Outras situações ambientais também devem ser observadas¹⁹:

- a. Local da frequência da hemorragia;
- b. Coexistência de inflamação;
- c. Intensidade de reposição do fator;
- d. Estado nutricional do paciente.

O local frequente da hemorragia poderia ser definido como Articulação Alvo. Observou-se que os pacientes que apresentam este sinal referem sintomatologia semelhante aos demais.

A intensidade de reposição do fator foi observada como maior responsável pelo aparecimento dos sinais e sintomas.

Já o estado nutricional do paciente deve ser fator importante a ser considerado, haja vista que a renda,

em sua grande maioria, é baixa e o local de moradia dos pacientes está situado nas zonas periféricas da cidade.

A formação de inibidores é uma resposta imune complexa que depende não apenas dos fatores genéticos, mas também dos fatores de risco relacionados ao tratamento. Dentre eles podemos citar: idade da primeira exposição, intensidade da primeira exposição, profilaxia e tipo de produto FVIII e FVIII recombinante¹⁸⁻¹⁹.

A intensidade da primeira exposição se explica porque lesões ou inflamações celulares significativas leva a sinais de perigo imunológicos que estimulam as células apresentadoras de antígeno e amplificam a resposta imunológica. Há probabilidade de um risco aumentado de formação de inibidores após uma intensa exposição inicial ao FVIII¹⁹.

Existem relatos conflitantes na literatura a respeito da imunogenicidade dos fatores, com um risco aumentado para o recombinante. Duas revisões sistemáticas tentaram controlar esse conflito e não conseguiram demonstrar uma diferença na formação dos inibidores. O desenho do estudo, seu período, a frequência dos testes e o acompanhamento mediano explicam a maior parte da variabilidade, porém a fonte do concentrado de fatores perde a significância estatística¹⁸.

Um estudo clínico prospectivo e randomizado, que iniciou em 2007 e ainda segue em andamento, recrutou pacientes e comparou a incidência de inibidores em crianças expostas ao fator não tratados anteriormente ou expostas a nenhum outro fator¹⁶.

Este estudo conhecido pela sigla SIPPET a cargo da U.S. *National Library of Medicine*, menciona o que eles denominam Eventos Adversos Importantes, várias das patologias observadas no presente estudo: doenças gastrointestinais, dor musculoesquelética, dor torácica, cefaleia, hipotensão, hipertensão, dentre outras, em função da administração do fator e correlacionando com a formação dos inibidores¹⁶.

Em trabalho realizado por Levy-Mendelovich *et al.*,¹⁷ no *National Hemophilia Center* em Israel, há o relato do caso clínico de dois pacientes com hemofilia A que apresentaram dor abdominal, hipotensão severa, dificuldade respiratória e reação urticária, 10 minutos após o uso do FVIII, o que corrobora e se relaciona com os sintomas apresentados pelos pacientes do presente estudo.

Dentre as explicações para o surgimento destes sinais e sintomas, o mecanismo de ação das drogas envolvidas no tratamento pode ser um fator a se considerar, entretanto uma análise, simples de cada componente, expõe a fragilidade da argumentação. O FVIII recombinante, por exemplo: formado a partir de células ovarianas de *hamster* chinês, é liofilizado e isento de Albumina²⁰.

O excipiente usado em sua formulação inclui: Trealose, um açúcar; Histidina, um aminoácido essencial precursor da Histamina, o que evitaria as reações alérgicas e pruridos; Trometamol, conhecido como Tris-(hidroximetil)-aminometano, de fórmula química $C_4H_{11}NO_3$, utilizado na formulação de anti-inflamatório; Cloreto de Sódio; Glutaciona, um antioxidante hidrossolúvel formado por

Cisteína, Glicina e Ácido Glutâmico; Polissorbato 80, um emulsificante não iônico utilizado como estabilizante; Manitol, um diurético que age elevando a osmolaridade do plasma, o que parcialmente explicaria os quadros de Hipotensão²⁰.

O FVIII plasmático, em sua composição, possui Proteínas de 2,5 a 10 UI/mg dependendo da apresentação em cada frasco. É altamente puro, liofilizado, estável; há processos de eliminação viral (HIV); utiliza Tri-n-butilfosfato; Polissorbato 80; passa por um tratamento térmico 81°C por 72-74 horas; os excipientes incluem: Albumina Humana, o que poderia explicar alguns processos alérgicos; Arginina, um aminoácido essencial polar básico; Histina, precursora da Histamina e Água para injeção.

Como observado, a composição e o mecanismo de ação das drogas, não são agentes de importante esclarecimento para o desenvolvimento das patologias.

As informações fornecidas pela literatura nesta pesquisa são escassas. Em várias plataformas de pesquisa consultadas a ênfase tem sido sempre no aparecimento do inibidor. O desenvolvimento de inibidores (anticorpos para o FVIII infundido) reduz a eficiência do tratamento hemostático originando morbidade significativa. Alguns estudos sugerem um risco cumulativo de inibidores de até 39% e uma prevalência de 12,15 em pacientes com hemofilia A grave e com menor frequência nos que apresentam hemofilia A leve ou moderada, mas todos os pacientes possuem risco potencial^{2,15,17}.

O plano terapêutico de um portador de hemofilia A deve contemplar, além do tratamento farmacológico, o acesso e cuidado de uma equipe multidisciplinar, visando a participação e educação do paciente para o autocuidado e práticas que melhorem sua qualidade de vida, com a cooperação familiar e comunitária⁴.

Cabe destacar que, a principal limitação deste estudo é que foi desenvolvido com dados secundários, portanto, decorrente do registro em prontuários realizados por outros profissionais dedicados a clínica na FHMOAM.

CONCLUSÕES

Os dados epidemiológicos obtidos, apesar da limitação do estudo, são similares ao da literatura consultada. Porém relacionado às patologias associadas ao uso do FVIII e FVIII recombinante, encontramos um vazio na produção científica.

Portanto, outros estudos relacionados à Hemofilia A e as doenças associadas ao uso do fator VIII/Recombinante são requeridos para contribuir para que os pacientes sejam resguardados de situações adversas e melhorem sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. HENDERSON, W. A brief history of hemophilia treatment. *Hemophilia News Today*. Pensacola, May 2017. Disponível em: <https://hemophilianewstoday.com/2017/05/15/brief-history-hemophilia-treatment>. Acesso em: 18 dez. 2018.

2. WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA (WFH). **Report on the Annual Global Survey 2017**. Montreal: WFH, Oct. 2018. Disponível em: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2018.
3. BRASIL. Governo do Brasil. Saúde e Vigilância Sanitária. **Saiba mais sobre a hemofilia, doença que afeta quase exclusivamente homens**. Brasília, DF, jan. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/01/saiba-mais-sobre-a-hemofilia-doenca-que-afeta-quase-exclusivamente-homens>. Acesso em: 18 fev. 2021.
4. SAYAGO, M. LORENZO, C. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. **Interface (Botucatu) [online]**, Botucatu, v. 24, e180722, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/icse/v24/1807-5762-icse-24-e180722.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2021. Doi: <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf. Acesso em: 18 fev. 2021.
6. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, L. M. *et al.* Hemofilia: abordagem diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. **Rev. Fac. Nac. Salud Pública**, Medellín, v. 36, n. 2, p. 85-93, Aug. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v36n2/0120-386X-rfnsp-36-02-00085.pdf>. Acesso em: 16 Aug. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n2a11>.
7. RODRÍGUEZ, D. S. C. *et al.* Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica. **Rev. Mex. Patol. Clin. Med. Lab. [online]**, [s.l.], v. 66, n. 4, p. 227-233, 2019. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2019/pt194g.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2020.
8. GUERRERO, B.; LOPEZ, M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. **Invest. Clín. [online]**. Maracaibo, v. 56, n. 4, p. 432-454, 2015. Disponível em: <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v56n4/art10.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2020.
9. ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. C. **Epidemiologia & saúde**. 7 ed. Rio de Janeiro: MedBook, c2013. 709p.
10. FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS (FHEMOAM). **Coagulopatias. Listagem de pacientes**. Manaus, 2020. Disponível em: <http://www.hemoam.am.gov.br/>. Acesso em: 11 set. 2020.
11. MARTÍNEZ-SANCHEZ, L. M. *et al.* Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con hemofilia registrados en la Liga de Hemofílicos de Antioquia (Colombia). **Rev. Méd. Risaralda [online]**, Pereira, v. 23, n. 1, p. 34-37, 2017. Disponível em: <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v56n4/art10.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2020.
12. FERREIRA, A. A. *et al.* Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophiliac adults at a Brazilian blood center. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]**, São José do Rio Preto, v. 35, n. 1, p. 23-28, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v35n1/v35n1a10.pdf>. Acesso em: 30 July 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20130010>.
13. SOUSA, E. T. *et al.* Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba. **Rev. Odontol. Bras. Central [online]**, Goiânia, v. 21, n. 61, 2013. Disponível em: <https://www.robrac.org.br/seer/index.php/ROBRAC/article/view/769/687>. Acesso em: 05 ago. 2020.
14. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Área territorial Brasileira**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 30 jul. 2020.
15. RECHT, M. *et al.* Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the Dosing Observational Study in Hemophilia (DOSE). **Value Health [online]**, Malden, v. 17, n. 6, p. 744-748, Sept. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151401897X?via%3Dihub>. Acesso em: 30 July 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.07.003>.
16. FONDAZIONE ANGELO BIANCHI BONOMI. **Survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers (SIPPET)**. [S.l.]: ClinicalTrials.gov; National Library of Medicine (NIH). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064284>. Acesso em: 15 mar. 2020.
17. LEVY-MENDELOVICH, S. *et al.* Allergy and inhibitors in hemophilia – a rare complication with potential novel solutions. **Blood Cells Mol Dis. [online]**, California, v. 80, art. 102370, Feb. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979619303146>. Acesso em: 15 set. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.102370>.
18. MONTALVÃO, S. **Avaliação da resposta imune celular e humoral ao fator VIII da coagulação sanguínea em pacientes com hemofilia A e inibidor submetidos ao protocolo de indução de tolerância imunológica**. 2019. 219 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2019. Disponível em: <http://www.repositório.unicamp.br>. Acesso em: 03 mar. 2020.
19. WITMER, C.; YOUNG, G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. **Ther. Adv. Hematol. [online]**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 59-72, Feb., 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629762/>. Acesso em: 03 Mar. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1177/2040620712464509>.
20. HAEMATE® P. **Fator VIII de coagulação/ fator de von Willebrand**. Marburg, Alemanha: CSL Behring GmbH, 2020. Bula de remédio. Disponível em: <https://labeling.cslbehring.com/pi/br/haemate-p/pt/haemate-bula-prof-saude.pdf>. Acesso em: 03 Sept. 2020.

Submetido em: 23/03/2021

Aceito em: 01/07/2021