

## **Perquirição clínica e epidemiológica do tratamento de pacientes com aloaticorpos inibidores em hemofilia do tipo A atendidos em um hemocentro no nordeste brasileiro**

**Clinical and epidemiological investigation of the treatment of patients with inhibitory alloantibodies in hemophilia type A treated at a blood center in northeastern Brazil**

**Investigación clínica y epidemiológica del tratamiento de pacientes con aloanticuerpos inhibitorios en hemofilia tipo A atendidos en un centro de sangre en el noreste de Brasil**

Recebido: 26/02/2022 | Revisado: 06/03/2022 | Aceito: 10/03/2022 | Publicado: 18/03/2022

### **Mikaely Rodrigues dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-5561>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [mikaelyrodriguesdossantos@hotmail.com](mailto:mikaelyrodriguesdossantos@hotmail.com)

### **Alessandra Faustino da Conceição Bezerra**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5596-0330>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [alessandrafaustino10@hotmail.com](mailto:alessandrafaustino10@hotmail.com)

### **Weber de Santana Teles**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1770-8278>

Centro de Hemoterapia de Sergipe, Brasil

E-mail: [arteecura@hotmail.com](mailto:arteecura@hotmail.com)

### **Max Cruz da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6944-5986>

Faculdade Pio Décimo, Brasil

E-mail: [maxlfi@hotmail.com](mailto:maxlfi@hotmail.com)

### **Ruth Cristini Torres**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-192X>

Instituto de Hematologia e Hemoterapia de Sergipe, Brasil

E-mail: [ruthcristini@gmail.com](mailto:ruthcristini@gmail.com)

### **Silvia Maria da Silva Sant'ana Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2421-8701>

Centro Universitário Uninassau, Brasil

E-mail: [profenf.silviasantana@gmail.com](mailto:profenf.silviasantana@gmail.com)

### **Ângela Maria Melo Sá Barros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-3247>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: [angelsamelo@hotmail.com](mailto:angelsamelo@hotmail.com)

### **Paulo Celso Curvelo Santos Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5834-6782>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [paulo.curvelo.jr@gmail.com](mailto:paulo.curvelo.jr@gmail.com)

### **Taíssa Alice Soledade Calasans**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0460-4437>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: [taissa.asc@gmail.com](mailto:taissa.asc@gmail.com)

### **Aline Barreto Hora**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3930-6475>

Centro Universitário Estácio de Sergipe, Brasil

E-mail: [aline.barretoh@hotmail.com](mailto:aline.barretoh@hotmail.com)

## **Resumo**

O presente estudo tem como objetivo analisar o perfil epidemiológico, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes hemofílicos que desenvolveram inibidores e que são atendidos pelo Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE). A pesquisa constitui-se de uma análise retrospectiva a partir de informações contidas em prontuários de pacientes portadores de hemofilia A que foram atendidos no setor ambulatorial do HEMOSE durante o período de janeiro de 2010 a janeiro de 2018. Para tanto, foram avaliadas variáveis como gênero, idade, localização, cor, gravidade, sintomas, titulação de inibidor e tratamento. Dos pacientes avaliados, 17 (18%) apresentaram inibidores, e, desse total, 11 (64,7%) eram pardos. Além disso, a maioria dos pacientes foi diagnosticada com a hemofilia A e detectou a presença de inibidor

na faixa etária entre 0 a 10 anos. Em relação à severidade da doença, 11 (64,7%) apresentaram a forma grave. Já no que diz respeito ao tratamento antes do desenvolvimento dos inibidores, a maioria, 10 (59%), utilizava uma associação do Fator VIII com o Fator VIIIr. Destaca-se ainda que os pacientes desenvolveram, em sua maioria, anticorpos de baixa titulação, com um índice de 82% (14). Considera-se também que os resultados encontrados neste estudo estão em conformidade com o que é encontrado na literatura acerca do tema e que as informações obtidas fornecem uma melhor compreensão do perfil dos pacientes com hemofilia A que apresentam inibidores, podendo, então, melhorar o atendimento desses pacientes.

**Palavras-chave:** Hemofilia A; Serviço de hemoterapia; Bancos de sangue.

#### **Abstract**

The present study aims to analyze the epidemiological profile, diagnosis and treatment of hemophilic patients who developed inhibitors and who are treated by the Hemotherapy Center of Sergipe (HEMOSE). The research consists of a retrospective analysis based on information contained in the medical records of patients with hemophilia A who were treated in the outpatient sector of HEMOSE during the period from January 2010 to January 2018. For this purpose, variables such as gender were evaluated, age, location, color, severity, symptoms, inhibitor titer, and treatment. Of the patients evaluated, 17 (18%) had inhibitors, and, of this total, 11 (64.7%) were brown. In addition, most patients were diagnosed with hemophilia A and detected the presence of inhibitor in the age group between 0 and 10 years. Regarding the severity of the disease, 11 (64.7%) had the severe form. With regard to treatment before the development of inhibitors, the majority, 10 (59%), used an association of Factor VIII with Factor VIIIr. It is also noteworthy that the majority of patients developed low titer antibodies, with a rate of 82% (14). It is also considered that the results found in this study are in accordance with what is found in the literature on the subject and that the information obtained provides a better understanding of the profile of patients with hemophilia A who have inhibitors, which can then improve care of these patients.

**Keywords:** Hemophilia A; Hemotherapy service; Blood banks.

#### **Resumen**

El presente estudio tiene como objetivo analizar el perfil epidemiológico, diagnóstico y tratamiento de pacientes hemofílicos que desarrollaron inhibidores y que son atendidos por el Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE). La investigación consiste en un análisis retrospectivo a partir de la información contenida en las historias clínicas de los pacientes con hemofilia A que fueron atendidos en el sector ambulatorio de HEMOSE durante el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2018. Para ello se evaluaron variables como género, edad, ubicación, color, gravedad, síntomas, título de inhibidor y tratamiento. De los pacientes evaluados, 17 (18%) tenían inhibidores y, de ese total, 11 (64,7%) eran pardos. Además, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con hemofilia A y se detectó la presencia de inhibidor en el grupo de edad entre 0 y 10 años. En cuanto a la gravedad de la enfermedad, 11 (64,7%) tenían la forma grave. En cuanto al tratamiento previo al desarrollo de inhibidores, la mayoría, 10 (59%), utilizaba una asociación de Factor VIII con Factor VIIIr. También es de destacar que la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos de bajo título, con una tasa del 82% (14). También se considera que los resultados encontrados en este estudio están en concordancia con lo encontrado en la literatura sobre el tema y que la información obtenida permite una mejor comprensión del perfil de los pacientes con hemofilia A que presentan inhibidores, lo que luego puede mejorar la atención de estos pacientes.

**Palabras clave:** Hemofilia A; Servicio de hemoterapia; Bancos de sangre.

## **1. Introdução**

A a hemofilia é uma patologia que tem como característica a inexistência ou carência dos fatores de coagulação que participam da hemostasia sanguínea, podendo ser dividida em: fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) (Federação Brasileira de Hemofilia (FBH), 2017).

A hemofilia do tipo A tem como causa uma variação no Fator de coagulação VIII (fator anti-hemofílico A). Qualquer distúrbio em um desses componentes tem como efeito uma formação indevida de trombina, a qual tem importância fundamental no processo de coagulação sanguínea (Brasil, 2009).

A forma congênita, a qual será abordada neste estudo, é caracterizada por ser uma doença genética recessiva, ligada ao sexo. Em quase 30% dos casos, a doença é proveniente de mutações nos genes que codificam os fatores de coagulação VIII, situados no braço longo do cromossomo X. Além disso, sabe-se que a forma adquirida é considerada rara e está relacionada a doenças autoimunes, gravidez, câncer, entre outros (Brasil, 2009).

A severidade da hemofilia é determinada pelo nível residual de atividade coagulante no plasma do fator VIII (FVIII).

A patologia pode ser classificada, de acordo com sua intensidade, em: leve (> 5% a 40% de atividade coagulante); moderada (1% a 5% de atividade coagulante) e grave (< 1% de atividade coagulante). A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B, representando cerca de 80% a 85% dos casos, sendo que a Federação Mundial de Hemofilia (World Federation of Hemophilia - WFH) estima a prevalência de hemofilia A em 105 casos para 1.000.000 de homens (Berntorp et al., 2016).

Foram identificadas 184.723 pessoas com hemofilia no mundo em 2016, e, desse total, 149.764 tinham hemofilia A, sendo a Índia o país de maior prevalência (18.353), seguido dos Estados Unidos (16.949), da China (14.390), do Brasil (12.119) e do Reino Unido (8.031). Quanto aos indivíduos que apresentaram inibidores ao tratamento, por sua vez, os Estados Unidos apresentaram o maior índice (811), seguidos do Brasil (395) e da Rússia (320) (WFH, 2017).

O índice das doenças hemorrágicas no Brasil apresenta diversos tipos de coagulopatias hereditárias, sendo 70,55% (14.863) portadores do sexo masculino e 29,45% (6.203) do sexo feminino, totalizando 21.066 casos. Quanto à hemofilia do tipo A, 98,26% (9.449) dos indivíduos são do sexo masculino e 1,74% (167) são do sexo feminino (Brasil, 2017).

O diagnóstico das hemofilias é baseado no histórico clínico e familiar do paciente e em exames físicos e laboratoriais, através do tempo de protombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), além do tempo de sangramento, da contagem de plaquetas e das dosagens específicas dos fatores VIII ou IX (Carvalho et al., 2016).

O tratamento da hemofilia se baseia em terapia de reposição dos fatores de coagulação deficientes e pode ser realizada sob demanda, ou seja, depois da ocorrência de algum trauma ou episódio hemorrágico, ou de maneira profilática, que pode ser subdividida em profilaxia primária ou secundária. A profilaxia primária tem o intuito de prevenir hemorragias e levar à diminuição das hemorragias intra-articulares na infância, enquanto a profilaxia secundária tem o intuito de prevenir danos articulares futuros nos jovens e nos adultos (Cabral, 2015).

O aparecimento de inibidores é uma das complicações consideráveis que podem acometer os pacientes portadores de hemofilia durante o tratamento. Esses anticorpos de classe IgG são classificados como inibidores de baixo título – quando apresentam níveis inferiores a 5 Unidades Bethesda (UB) –, ou de alto título – quando os níveis são superiores a 5 UB. Na hemofilia A, em torno de 10% a 30% dos pacientes podem desenvolver inibidores contra o fator VIII; já na hemofilia B, o desenvolvimento desses inibidores de fator IX é mais baixo, cerca de 1% a 5%. Os pacientes que normalmente são mais afetados por esses anticorpos são aqueles acometidos de hemofilia grave (Brasil, 2015).

O desenvolvimento desses anticorpos inibidores se inicia quando o FVIII administrado é processado por células apresentadoras de antígenos (APC) e do degradado em peptídeos, estes então se unem a moléculas do complexo de histocompatibilidade de classe II (MHCII), sendo expressos na superfície das APCs e, assim, apresentam o antígeno às células T CD4+. Além disso, fragmentos de peptídeos do FVIII endógenos produzidos pelo paciente em pequena proporção podem, através de HLA de classe I, ser apresentados às células T CD8+, resultando, com isso, na ativação e multiplicação clonal do linfócito T. Na sequência, as células T ativam os linfócitos B e os induzem a se proliferar e se diferenciar em células plasmáticas secretoras de anticorpos anti-FVIII (Ettinger et al., 2018).

A existência desses anticorpos pode ser notada durante a análise clínica de rotina dos pacientes a partir da falta de resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos e em resposta à reposição de fator, o que pode acontecer após 90 dias de exposição. Assim, é de suma importância que se faça a investigação quando houver ocorrências desses episódios, para assim avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial (Brasil, 2017).

Vários métodos têm sido descritos para se realizar a quantificação de inibidor em hemofilia. No entanto, o método de Bethesda, inicialmente descrito por Kasper e cols. em 1975 e modificado pelo protocolo de Nijmegen, é o mais utilizado e recomendado pela Federação Mundial de Hemofilia. Essa metodologia utiliza a mistura da amostra do paciente com um mesmo volume de pool de plasma normal. Tendo em vista que a maior parte dos anticorpos são tempo e temperatura dependentes, essa

homogeneização deverá ser incubada por aproximadamente 2 horas, a uma temperatura de 37°C, antes mesmo de ser realizado o procedimento FVIII coagulante (FVIII:C); concomitantemente, um plasma com nível FVIII:C conhecido é misturado com o tampão diluente para uma análise em paralelo (Duncan et al., 2013).

O método de Bethesda comprova a presença do inibidor e mensura a sua quantidade, sendo expresso em número de unidade de Bethesda; no entanto, quando apresenta mais altos os seus níveis, então mais elevada será a presença de inibidores no sangue dos pacientes (Rodrigues, 2015).

A realização dos testes de triagem e dosagem de inibidor deve ser executada quando os níveis plasmáticos do fator estiverem inferiores cerca de três dias da última infusão de concentrado, pois elevados níveis de fator podem mascarar a detecção do inibidor. Uma vez verificada a presença do inibidor, uma segunda dosagem deverá ser realizada dentro de 3 a 4 semanas após a primeira, para a confirmação do diagnóstico (Brasil, 2009).

O tratamento de indução de imunotolerância (TII) é a única estratégia terapêutica comprovada disponível atualmente que é capaz de eliminar a presença do inibidor, e sua taxa de sucesso é de 50-88% em pacientes com hemofilia A grave. Esse tratamento envolve a administração frequente de concentrado de FVIII durante o período de semanas a anos, com o propósito de induzir à tolerância específica ao antígeno. As limitações sobre o TII estão associadas ao alto custo e à necessidade de infusões endovenosas regularmente, o que pode representar um problema, sobretudo para as crianças. Além disso, não existe garantia de eficácia para todos os casos, e, na maioria das vezes, é necessário o uso de produtos capazes de gerar trombina independente da via do FVIII ou FIX (produtos *bypass*), como o concentrado de complexo protrombínico (CCP), que contém os fatores II, VII, IX e X e é obtido por fracionamento de pool de plasma (Ryu et al., 2015 e Carcao et al., 2018).

Baseado nisso, o presente trabalho teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico, o diagnóstico e o tratamento dos pacientes hemofílicos que desenvolveram inibidores (anticorpos irregulares de classe IgG) que foram atendidos pelo Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), no período compreendido entre janeiro de 2010 a janeiro de 2018, assim como avaliar gênero, idade, localização, tipo de hemofilia, queixa relatada e locais acometidos, sendo pacientes que fizeram uso de fatores VIII, VIII R e FEIBA e da quantidade de Unidades Internacionais (UI).

## 2. Metodologia

A pesquisa foi realizada no ambulatório de um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro. Trata-se de uma análise retrospectiva a partir de informações contidas em prontuários dos pacientes portadores de hemofilia A que são atendidos no setor ambulatorial. Foram avaliadas variáveis como gênero, idade, localização, cor, gravidade, sintomas, titulação de inibidor e tratamento. Os dados foram organizados no Microsoft Excel 2016 e analisados estatisticamente no IBM Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) versão 22.0, tabulados em frequência absoluta e demonstrados em tabelas e gráficos.

## 3. Resultados e Discussão

Durante a pesquisa, foram avaliados 96 prontuários de pacientes portadores de hemofilia A atendidos no ambulatório de um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro. Desse total, foram selecionados 18% (17), levando-se em consideração os pacientes que apresentam aloanticorpos inibidores do fator VIII, durante o período de 2010 a 2018. Em relação ao gênero dos indivíduos pesquisados, a prevalência foi de 100% (17) do sexo masculino (Tabela 1).

No que diz respeito à localização dos pacientes que apresentam inibidores, 23,5% (4) residem na área urbana, 64,7% (11) situam-se na zona rural e 11,8% (2) dos pacientes são de fora do estado de Sergipe. Quanto à raça, por sua vez, os pacientes são predominantemente pardos, com um índice de 64,7% (11) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição sociodemográfica dos indivíduos portadores de hemofilia A com presença de inibidor atendidos em um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro, no período de 2010 a 2018.

VARIÁVEL	VALOR ABSOLUTO (n)	VALOR ABSOLUTO (%)
<i>Incidência de pacientes com inibidores</i>		
Positivo	17	18
Negativos	79	82
Total	96	100
<i>Gênero</i>		
Feminino	-	-
Masculino	17	100
<i>Naturalidade</i>		
Capital	4	23,5
Interior	11	64,7
Outros Estados	2	11,8
<i>Cor</i>		
Branca	3	17,6
Negra	3	17,6
Parda	11	64,7

Fonte: Autores (2018).

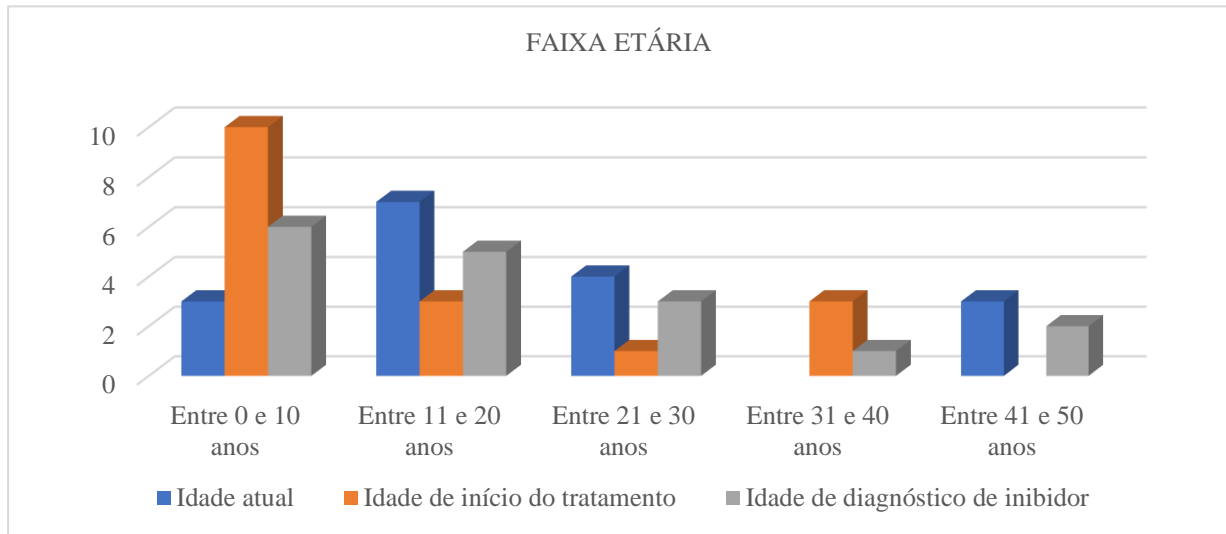
Estima-se que de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem aloanticorpos inibidores, sendo assim, a incidência mostrada neste estudo é semelhante aos indicadores demonstrados por Carvalho et al., (2016) que, numa amostra de 184 indivíduos, observaram que 35 (19%) desenvolveram inibidores, fato esse diagnosticado no Hemocentro Coordenador do Estado do Ceará (HEMOCE).

Segundo Souza et al., (2011), os pacientes que apresentam maior risco de desenvolver inibidores são aqueles: com hemofilia grave, com menos de 20 anos, com predisposição genética, com antigenicidade para a terapia de reposição de fator e pacientes pardos, quando comparados com brancos.

Estudos realizados por Ferreira, (2006) e Muniz, (2008) sobre pacientes que desenvolveram inibidores verificaram que 63,7% dos indivíduos eram brancos, 33,3% eram pardos e 3% eram negros, sendo tais resultados semelhantes aos indicadores apresentados por Garbin e colaboradores, que visualizaram uma parcela maior de pacientes brancos (83%). Entretanto, vale a pena salientar que, no Brasil, existe similitude entre a fenotipagem dos indivíduos em cor/raça e a herança genética, sendo que entre um quinto e um terço dessa herança dos indivíduos mapeados em registros e fichas médicas como brancos (“eurodescendentes”) e negros (“afrodescendentes”) possuem ancestralidade genômica diversa do que sugere sua classificação fenotípica.

Quanto à faixa etária, por sua vez, a maior prevalência foi de indivíduos entre 11 a 20 anos, representando 41,2% (7) dos indivíduos pesquisados. Além disso, observou-se que 58,8% (10) dos pacientes foram diagnosticados entre a faixa etária de 0 a 10 anos, e em 35,3% (6) foi detectada a presença de inibidores nessa mesma faixa etária (Figura 1).

**Figura 1.** Distribuição da faixa etária dos pacientes com hemofilia A com presença de inibidor atendidos no Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro, no período de 2010 a 2018.



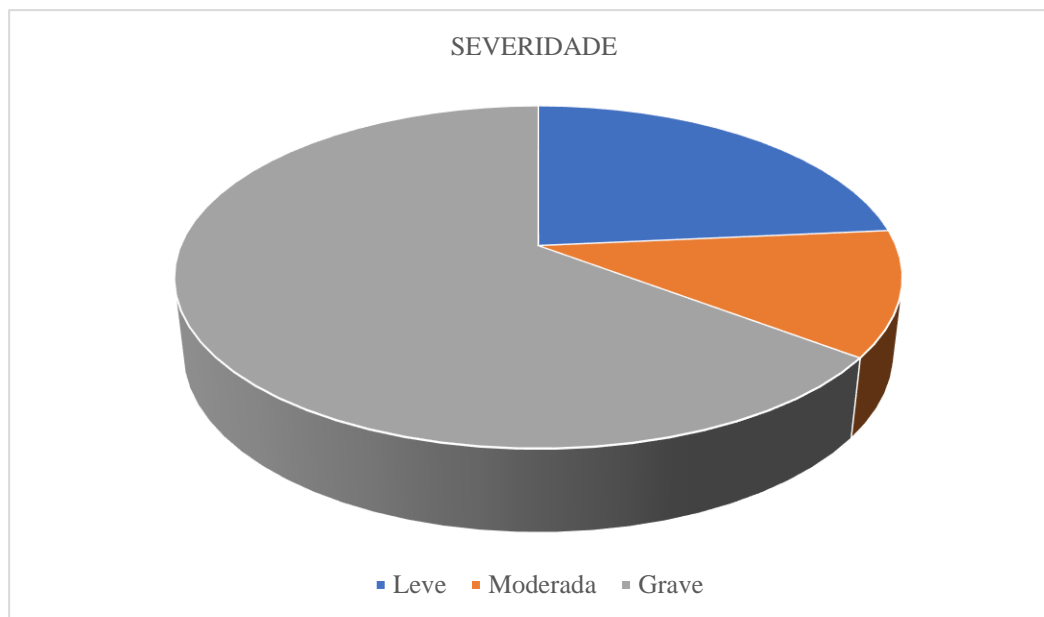
Fonte: Autores (2018).

Segundo Sousa et al., (2011) a hemofilia é detectada na primeira infância, apresentando como manifestações clínicas as equimoses e os hematomas, os quais se tornam mais frequentes quando a criança começa a andar e a cair. O tratamento da doença é iniciado após o diagnóstico, e o desenvolvimento dos inibidores se dá depois das exposições ao fator de coagulação repostos, geralmente após as primeiras 50 reposições. Nesse contexto, ressalta-se que os inibidores são diagnosticados em maior frequência durante a infância.

Pesquisas realizadas por Morado et al., (2005) que analisaram a incidência de inibidores em 20 crianças hemofílicas e sua relação com o início e a modalidade do tratamento, demonstraram que, das 20 crianças que iniciaram o tratamento, 12 foram tratadas de acordo com as intercorrências, ou seja, atendimento sob demanda, e 8 com terapia profilática. Foi verificado que 11 crianças submetidas à terapia sob demanda desenvolveram inibidores, enquanto as crianças que foram sujeitas à profilaxia não apresentaram nenhum caso. Assim, ficou comprovada uma correlação significativa entre o desenvolvimento de inibidores no grupo de crianças e o tratamento sob demanda.

Em relação à severidade da hemofilia A nos pacientes que desenvolvem inibidores do fator VIII, 64,7% (11) deles têm a forma grave, 23,5% (4) apresentam a forma leve e 11,8% (2) têm a forma moderada (Figura 2).

**Figura 2.** Severidade da hemofilia A nos pacientes que apresentam inibidores atendidos no atendidos em um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro, no período de 2010 a 2018.



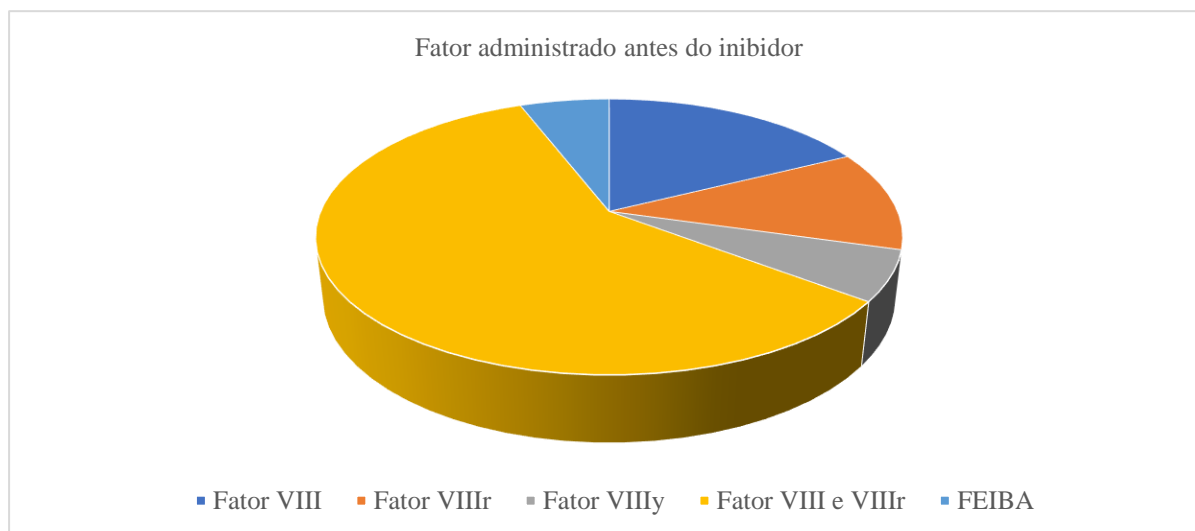
Fonte: Autores (2018).

Estudos sobre hemofilia do tipo A realizados por Carcao et al., (2018) demonstraram que inibidores surgem com maior frequência em pacientes com hemofilia A grave (nível de FVIII <1%), estimando-se que 25% a 35% desses pacientes desenvolvem inibidores. Caso semelhante foi encontrado em estudo empreendido por Santos<sup>19</sup>, que avaliou 321 pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores, tendo observado, com a pesquisa, que 20,9% tinham a doença classificada como grave. Em estudo similar feito por Wight e Paisley (2003) obteve-se um índice de 12,3% entre os casos de hemofilia A grave.

Segundo Gouw e Fijnvandraat, (2013) o desenvolvimento de inibidores ocorre em pacientes com hemofilia A grave quando são expostos ao fator, o que geralmente ocorre na infância – quando estão sujeitos a tratamentos mais intensivos e com maior frequência.

Quanto ao fator de coagulação administrado no tratamento dos pacientes avaliados, verificou-se que: 59% (10) iniciaram o tratamento com o fator VIII e, posteriormente, passaram a utilizar o fator VIII recombinante, 18% (3) foram tratados apenas com fator VIII, 12% (2) com FVIIIr, 6% (1) com Fator VIIIy e 6% (1) foram tratados com produto bypass (FEIBA) (Figura 3).

**Figura 3.** Tipo de concentrado de fator administrado nos pacientes com hemofilia A antes de desenvolverem inibidores, atendidos em um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro no período de 2010 a 2018.



Fonte: Autores (2018).

Atualmente, o tratamento administrado nos pacientes hemofílicos é feito por meio de concentrados derivados do plasma humano ou de produtos fabricados por engenharia genética (recombinantes). A implementação do fator VIII recombinante (FVIIIr) no país se deu a partir de 2013, fazendo com que muitos daqueles que faziam tratamento com o fator VIII plasma derivado (FVIII) passassem a utilizar o FVIIIr (Brasil, 2015).

Um trabalho desenvolvido por Goudemand et al., (2006) demonstrou que o tratamento com FVIIIr aumenta em cerca de 2,4 a 3,2 vezes o risco de desenvolvimento de inibidores quando comparado ao uso do FVIII. Recentemente, Peyvandi et al., (2016) mostraram que o tratamento com FVIIIr foi associado com uma incidência 1,87 vezes mais elevada no desenvolvimento de inibidores do que o tratamento com fator VIII plasma derivado.

De acordo com Gouw et al., (2007) uma hipótese que explicaria o menor risco de desenvolvimento de inibidores com o uso de FVIII seria a presença do fator de von Willebrand (FVW) nesse concentrado, pois este fator modularia a imunogenicidade do fator VIII, mascarando seus epítomos e evitando que se gere uma resposta imune.

Em relação à quantidade de fator administrado antes do diagnóstico de inibidor, foi utilizado em média 98,6 U/I de Fator VIII, 25 U/I de Fator VIIIr, 155 U/I em associação do Fator VIII com o Fator VIIIr, 69 U/I de Fator VIIIy e 101 U/I de FEIBA (Tabela 2).

**Tabela 2.** Quantidade de concentrado de fator administrado nos pacientes com hemofilia A antes de desenvolverem inibidores, atendidos em um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro no período de 2010 a 2018.

TIPO DE FATOR ADMINISTRADO ANTES DO INIBIDOR	PARÂMETROS			
	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Fator VIII	98,6	52,2	68	159
Fator VIIIr	25	1,4	24	26
Fator VIII e Fator VIIIr	155	170,7	14	595
Fator VIIIy	69	-	-	-
FEIBA	101	-	-	-

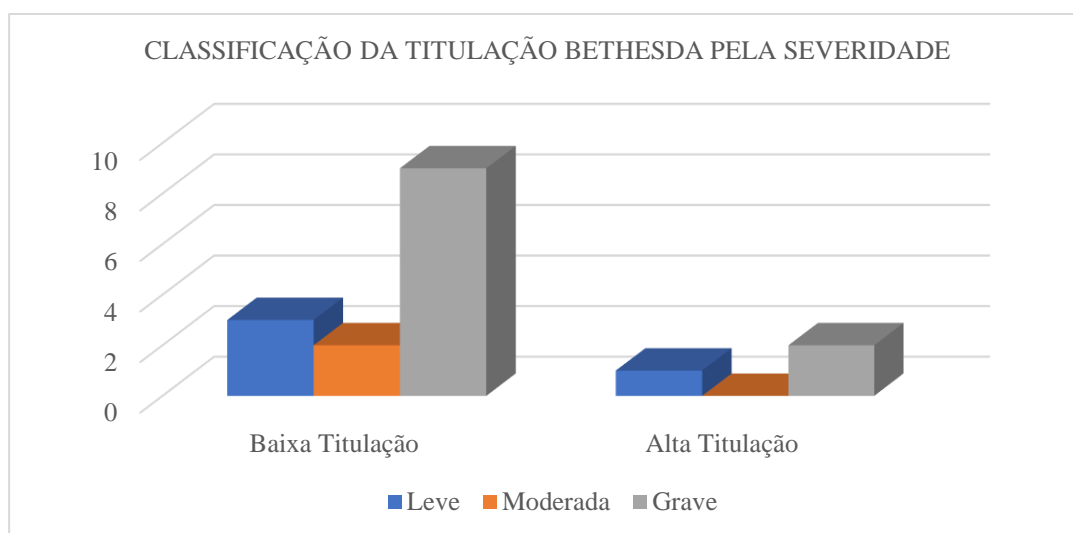
Fonte: Autores (2018).



O desenvolvimento dos inibidores neste estudo se mostra semelhante ao que foi observado no estudo feito por Key (2004) que selecionou pacientes com hemofilia A que não haviam sido previamente tratados para constituírem a população-alvo, e, após o início do tratamento, eles foram submetidos a testes frequentes de inibidores. O resultado mostrou que a maioria dos pacientes desenvolvia inibidores entre 50 a 250 de exposição ao fator repostado, e, a depender do tipo de fator que fosse administrado, o desenvolvimento seria mais rápido ou mais lento, pois alguns tipos de fator são mais imunogênicos que outros. Em estudo, Souza et al., (2011) estabelecem que o aparecimento dos inibidores se dá, principalmente, nas primeiras 150 infusões do concentrado do fator, uma vez que, depois dessa quantidade, seria pouco provável que houvesse alguma reação imune.

Dos pacientes diagnosticados, 18% (3) apresentam inibidores de alta titulação e, dentre eles, 67% (2) apresentam a forma grave da doença e 33% (1) apresentam a forma leve; dentre os 82% (14) dos pacientes que apresentam inibidores de baixa titulação, por sua vez, 64% (9) têm a forma grave da doença, 21% (3) têm a forma leve e 14% (2) apresentam a forma moderada (Figura 4).

**Figura 4.** Classificação da titulação Bethesda de acordo com a severidade da hemofilia A em pacientes com inibidores atendidos em um Hemocentro em uma região do nordeste brasileiro, no período de 2010 a 2018.



Fonte: Autores (2018).

Os inibidores de baixo título são aqueles <5UB/ml e os de alto título, >5UB/ml. Em relação ao tipo de resposta, são classificados como de baixa resposta se a titulação de inibidor mantém níveis contínuos, <5UB/ml, apesar de estímulos contínuos com o fator deficiente; os de alta resposta são quando a atividade inibitória é constante, >5UB/ml, mesmo após uso do fator deficiente. Aqueles com baixa titulação geralmente não apresentam tantos prejuízos no tratamento quanto aqueles que apresentam alta titulação (Brasil, 2015).

O tratamento dos pacientes será estabelecido de acordo com a resposta do inibidor. Por exemplo, pacientes com baixa titulação que tenham hemofilia leve ou moderada inicialmente não necessitam utilizar agentes by-pass, apenas têm de dobrar a dose do fator deficiente, e, caso não haja resposta ao tratamento, é que esses pacientes passam a utilizar os agentes by-pass; já pacientes com hemofilia grave, após diagnosticados, devem ser tratados apenas com agentes by-pass. Por sua vez, os pacientes com inibidores com alta titulação, todos são tratados com produtos by-passb (Brasil, 2015).

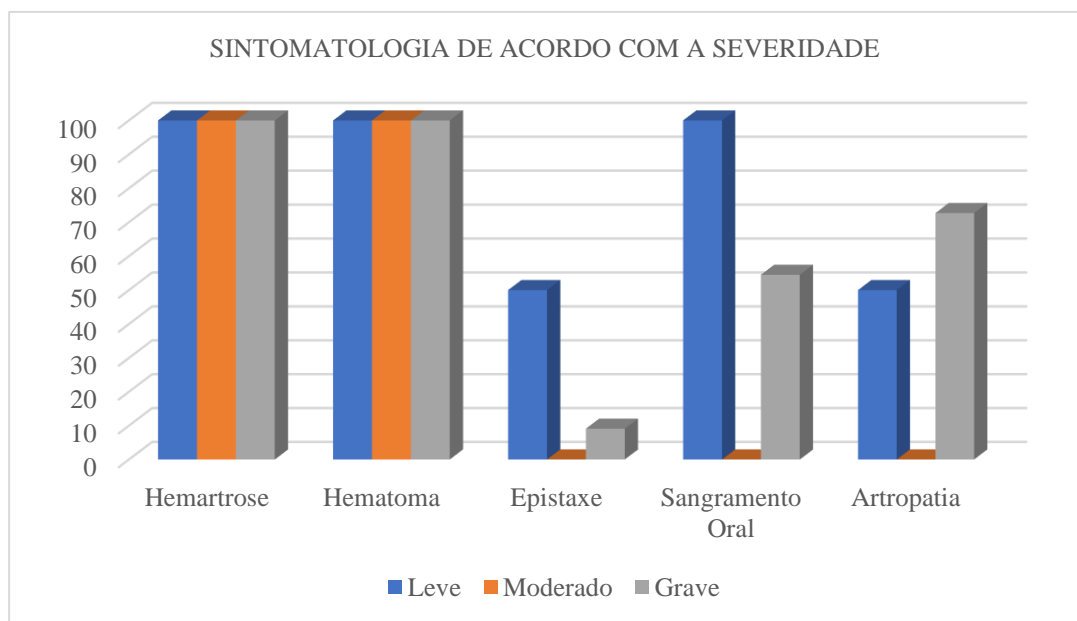
Segundo Witmer e Young (2013) o risco de desenvolver inibidores em pacientes com hemofilia leve ou moderada é menos frequente, especialmente inibidores de alta titulação, entre 3%-15% de chances, pois geralmente eles têm sintomas mais leves e são menos expostos ao FVIII. Os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores nesses pacientes incluem idade

mais avançada quando foram expostos ao fator VIII, intensidade a que foram expostos ao fator, história familiar de inibidores e algum tipo de mutação genética.

A incidência aumentada de inibidores acha-se entre 20% a 30% entre os indivíduos portadores de Hemofilia B, não obstante indivíduos que possuem inibidor antagônico contra o fator IX manifestam uma reação alérgica aguda ou danos aos pequenos vasos sanguíneos nos rins (Rizkalla, 2020)

Dos sintomas apresentados pelos pacientes avaliados neste estudo, todos apresentaram hemartrose e hematomas, e entre aqueles que desenvolveram algum tipo de artropatia: 80% (8) eram da forma grave e 20% (2) tinham hemofilia leve; enquanto isso, entre os que sofreram algum sangramento gengival: 60% (6) tinham a forma grave e 40% (4) tinham a leve (Figura 5).

**Figura 5.** Distribuição da sintomatologia em relação à severidade da doença dos pacientes com hemofilia A com presença de inibidor atendidos no Centro de Hemoterapia de Sergipe, no período de 2010 a 2018.



Fonte: Autores (2018).

Uma das principais manifestações clínicas das hemofilias, especialmente as graves, são os hematomas, principalmente as hemartroses. Elas são de hemorragias intra-articulares que ocorrem desde os primeiros anos de vida. Estima-se que mais de 80% de todos os casos de hemorragias em portadores de hemofilia grave sejam intra-articulares. Ao longo do tempo, a recorrência das hemartroses levam à ativação de enzimas líticas e fibrose, gerando dano articular permanente, o que causa vários níveis de incapacidade física. Os demais sangramentos geralmente acontecem em episódios isolados, principalmente após algum trauma ocorrido (Guedes, 2016).

#### 4. Conclusão

Os resultados encontrados neste estudo estão, em sua maioria, em conformidade com o que é encontrado na literatura. Nesse sentido, esta pesquisa pode ser utilizada como importante ferramenta para que o Hemocentro Coordenador de Sergipe obtenha uma melhor compreensão acerca do perfil dos pacientes com hemofilia A que apresentam inibidores e que são atendidos no setor ambulatorial, podendo fazer com que, futuramente, seja otimizado o tratamento desses pacientes.

Por fim, espera-se que este estudo possa influenciar o desenvolvimento de novas pesquisas, estabelecendo-se, por exemplo, como o tratamento feito pelo hemocentro, realizado em sua maioria com fator VIII recombinante, poderia estar influenciando o desenvolvimento dos inibidores.

## Referências

- Berntorp, E. Negrier, C. Gozzi, P. Blaas, M., & Lethagen S. (2016). Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia*. 22(2), 389-396.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2009). Secretaria de Atenção à Saúde. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. *Departamento de Atenção Especializada*.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2015). *Brasil atinge meta da OMS e amplia assistência aos hemofílicos*. 1-10.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2015). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Manual de Hemofilia*. (2a ed.).
- Brasil. Ministério da Saúde. (2017). Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil. *Secretaria de Atenção à Saúde*.
- Cabral, D.R. (2015). Hemofilia: aspectos fisiológicos, moleculares, genéticos e possíveis tratamentos. *Universidade Federal do Paraná*, Curitiba. 28.
- Carcao, M., et al. (2018). Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—A retrospective analysis. *Haemophilia*. (24), 1-8.
- Carvalho, R. A., Silva, P. H., & Henneberg, R. (2016). Incidence of factor VIII inhibitory antibodies in patients with hemophilia A seen at HEMOCE, Ceará, Brazil. *Bras Patol Med Lab*. 52(6), 382-386.
- Duncan, E., Collecutt, M., & Street, A. (2013). Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 992, 321-33.
- Ettinger, R. A., et al. (2018). FVIII proteins with a modified immunodominant T-cell epitope exhibit reduced immunogenicity and normal FVIII activity. *Blood Advances*, 2(4), 309-322.
- Federação Brasileira De Hemofilia – FBH. (2017). *Hemofilia Denota Cuidados Integrais*. 2(2), 8-12.
- Ferreira, L., et al. (2006). Genomic ancestry of a sample population from the State of Sao Paulo, Brazil. *American Journal of Human Biology*. 18(5), 702:705.
- Goudemand, J., et al. (2006). Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 107, 46-51.
- Gouw, S. C., & Fijnvandraat, K. (2013). Identifying nongenetic risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*. 39, 740–751.
- Gouw, S. C., et al. (2007). Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: The canal cohort study. *Blood*. 108(11), 4693-4697.
- Guedes, V. G. (2016). Avaliação da adesão ao tratamento profilático na hemofilia: Estudo transversal no interior do estado de São Paulo (Brasil). *Universidade Estadual Paulista – Botucatu*. 121-132.
- Key, N. S. (2004). Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br J Haematol*. 127, 379-91.
- Morado, M., Villar, A., Jimenez, Y. V., Quintana, M., & Hernandez, N. F. (2005). Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 11, 79-83.
- Muniz, N., et al. (2008). Genomic ancestry in urban afro-brazilians. *Annals of Human Biology*. 35(1), 104-111.
- Peyvandi, F., et al. (2016). A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 374(21), 2054-64.
- Rizkalla, J. A. B. (2020). Distúrbios da coagulação. *Guia Prático de Hematologia*. 1(3), 126-130.
- Rodrigues, S. H. L. (2015). Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes bypassing disponibilizados no SUS para tratamento das coagulopatias. *Universidade Federal da Bahia*, Salvador. 2015. 46.
- Ryu, J. E. U. N., et al. (2015). Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia A with inhibitors. *Blood Research*. 50(4), 309-322.
- Santos, A. (2010). Caracterização de aspectos genéticos e imunológicos envolvidos no desenvolvimento de inibidores em Hemofilia A e B. *Universidade Estadual de Campinas*, Campinas. 185-192.
- Sousa, C. I. F. (2010). Tratamento e profilaxia da hemofilia na criança. *Universidade do Porto*, Porto. 29.
- Souza, T. B., et al. (2011). Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Revista Científica da FMC*. 6(1), 9-13.
- Wight, J., & Paisley, S. (2003). The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 9, 418–35.
- Witmer, C., & Young, G. (2013). Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 4(1), 59-72.
- World Federation Of Hemophilia – WFH. (2017). Report on the Annual Global Survey 2016. *World Federation of Hemophilia*. 1(8), 74.