

# PREVALÊNCIA DE INIBIDORES NOS DOENTES DA CONSULTA DE HEMOFILIA DO SERVIÇO DE IMUNO - HEMOTERAPIA

C. Caldeira\*, A. Monteiro\*\*, E. Cerezo\*, M.J. Diniz\*\*\*

SERVIÇO DE IMUNO-HEMOTERAPIA, HOSPITAL DE SÃO JOSÉ

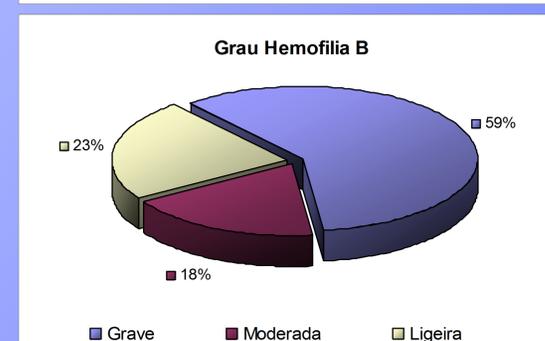
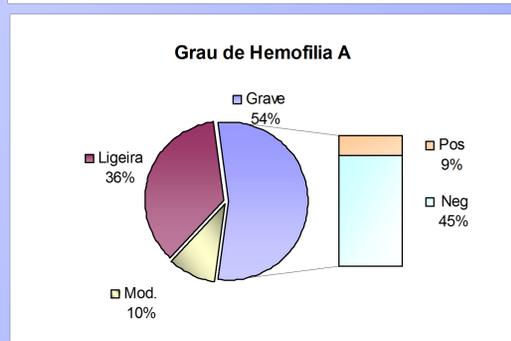
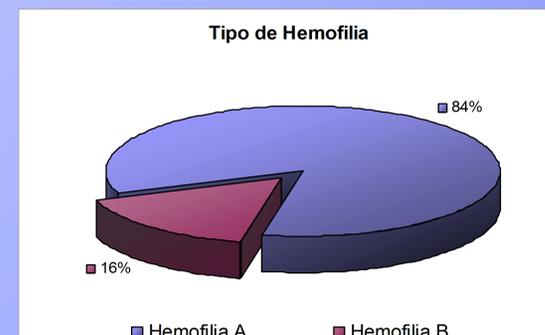
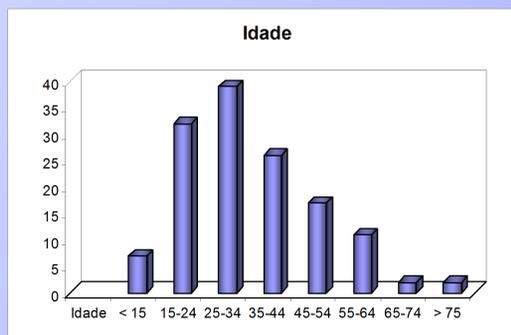
**Introdução:** A hemofilia é uma das doenças hemorrágicas mais frequentes na população. Estão descritos dois tipos de hemofilia – A e B – ocasionados por deficiência dos factores da coagulação VIII e IX, respectivamente. A transmissão é recessiva e ligada ao cromossoma X. Apresenta uma prevalência de cerca de 1:5000 (Hemofilia A) e 1:30000 (Hemofilia B)<sup>1</sup>.

De acordo com o factor funcionante em circulação e com as manifestações clínicas, a hemofilia é classificada em ligeira (FVIII 5–50%), moderada (FVIII 1 - 5%) ou grave (FVIII <1%)<sup>2</sup>.

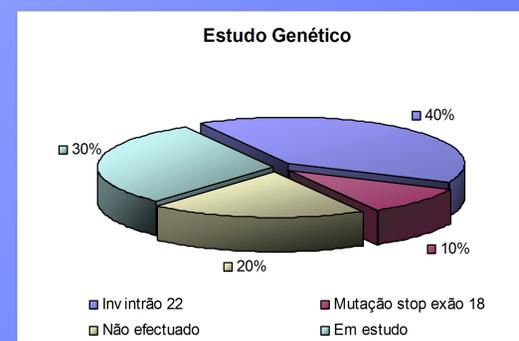
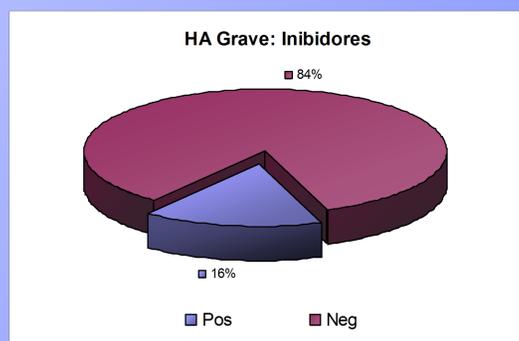
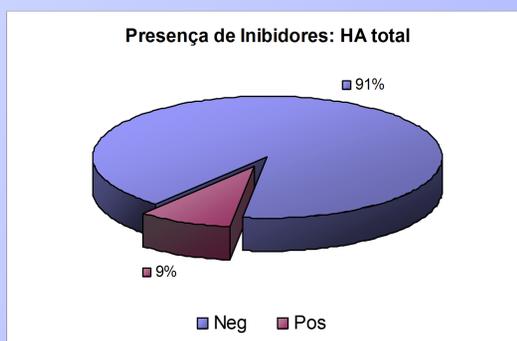
O aparecimento de inibidores é uma das complicações mais graves do tratamento nestes doentes, aparecendo em 15-40%<sup>3,4</sup> na hemofilia A e em 3% na hemofilia B<sup>4,5</sup>.

**Objectivos:** Neste estudo pretende-se caracterizar a população de hemofílicos inscritos no serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de São José e determinar a prevalência de inibidores dos factores VIII e IX nesta população.

**Material e Métodos:** Procedeu-se à recolha de dados epidemiológicos e laboratoriais de 136 doentes hemofílicos inscritos na consulta deste serviço. Estes doentes têm Hemofilia A ou B e estiveram presentes na consulta nos últimos 10 anos. Do total de doentes seleccionaram-se aqueles com inibidores para o factor VIII ou IX, para determinar qual a sua prevalência, a idade de detecção, o n.º de dias de exposição ao factor e o estudo genético.



**Resultados:** Dos 136 doentes, 84% (114) têm Hemofilia A, e 16% (22) têm Hemofilia B, com idades compreendidas entre os 11-85 anos (mediana 32, moda 35, média 34). Dos doentes com Hemofilia A, 54% (62) têm doença grave e, destes, 16% têm inibidores do factor VIII. A idade de detecção dos inibidores variou entre 4 – 47 anos (média 18, mediana 13, moda 12) e o número de dias de exposição ao factor é desconhecido. No estudo genético destes doentes encontrou-se: 4 com inversão do intrão 22; 1 com mutação stop no exão 18; 3 encontram-se em estudo e em 2 doentes, o estudo genético ainda não foi realizado. Não foram detectados inibidores nos doentes com Hemofilia B.



**Conclusões:** Neste estudo foram revistos os processos de todos os doentes vivos inscritos na nossa consulta. Muitos só começaram a ser regularmente seguidos após terem sido transferidos da consulta de outros hospitais pelo que não houve acesso a dados anteriores. Todos tinham efectuado substituição com vários produtos derivados do plasma. Por outro lado, como só em 1981 se iniciou a pesquisa de inibidores do FVIII e não de uma forma regular desde o início da terapêutica, tal como em alguns estudos prospectivos, não foi possível determinar com exactidão a idade do seu aparecimento nem o n.º de exposições ao factor<sup>6</sup>.

Dos 22 (16%) doentes com Hemofilia B, 13 (59%) têm FIX<1%. Não foram detectados inibidores em nenhum doente tal como descrito por S. Aronis<sup>5</sup>. No entanto está referenciado em trabalhos anteriores o aparecimento de inibidores em 3% dos doentes e em 7-10% dos doentes com patologia grave<sup>7</sup>.

A prevalência de inibidores encontrada nos doentes com Hemofilia A grave foi de 16% o que concorda com os dados já publicados noutros estudos<sup>3,4</sup>. Dos doentes com inibidores, apenas 5 têm estudo genético concluído. 4 (40%) doentes têm inversão do intrão 22, o que, apesar do número reduzido de indivíduos, aproxima-se do descrito em estudos maiores<sup>8</sup>.

**Referências:**

- 1 C. Négrier, Y. Sultan. Hémophilie; in J. Sampol, D. Arnoux, B. Bouët (coord): Manuel d'Hémostase. Paris, Elsevier, 1995.
- 2 Gilbert C. White, II, Frits Rosendaal, Louis M. Aledort, Jeanne M. Lusher, Chantal Rothschild, Jørgen Ingerslev, Thromb Haemost 2001; 85: 560.
- 3 S. Aronis, H. Platokouki, Z. Kapsimali, E. Adamtziki, A. Kolokithas, A. Mitsika. Prevalence of inhibitor in a cohort of hemophilic children exposed to several products of various purities. Haemophilia. 1995;1: 236-242.
- 4 C. Rothschild. Le jeune hémophile, les inhibiteurs et la tolerance immune. Transfus Clin Biol. 1999; 6: 191-4
- 5 Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, et al. Incidence of development of Factor VIII and Factor IX inhibitors in hemophiliacs. Lancet. 1992; 339: 594-598.
- 6 Hale Ören, Işin Yaprak, Gülersu Irken. Factor VIII inhibitors in Patients with Hemophilia A. Acta Haematologica. 1999; 102: 42-46
- 7 Brinkhous KM, Roberts HR, Weiss AE. Prevalence of inhibitors in hemophilia A and B. Thromb Diath Haemorrh. 1972; 51(Supl): 315-321
- 8 Steven S. Fakharzadeh, MD, PhD and Hiag H Kazazian. Correlation between Factor VIII Genotype and Inhibitor Development in Hemophilia A. Seminars of Thrombosis and Hemostasis. 2000; 26, 2: 167-171