

# HEMOFILIAS E TROMBOSE

Profa Alessandra Barone

Prof. Archangelo Fernandes

[www.probio.com.br](http://www.probio.com.br)

# Hemofilia

- Doença de origem genética caracterizada pela diminuição ou ausência de determinados fatores de coagulação que resultam em hemorragias.
- Existem dois principais tipos de hemofilia:
  - Hemofilia A
  - Hemofilia B

# Hemofilia A

- Adquirida ou hereditária.
- Causada por alteração genética no cromossomo X.
- Homens afetados não transmitem a doença para seus filhos.
- Filhas de homens com alteração genética são portadoras.

# Hemofilia A

- Caracterizada pela deficiência ou ausência no fator VIII e conseqüente alteração na produção de fibrina.

# Hemofilia A

- Manifestações clínicas:
  - Hemorragias sob forma de hematomas e hematrose.
  - Deformidade articular e limitações no movimento.
  - Alterações musculares: contraturas (mão em garra).
  - Hematúria, epistaxe, melena e sangramentos internos.

# Hemofilia A

- Tratamento

- Infusão de plasma fresco congelado .
- Infusão de crioprecipitado: único doador.
- Administração de fator VIII liofilizado de origem plasmática: pool de doadores de ABO compatível
- Administração de fator VIII sintético recombinante

# Hemofilia A

- Administração de antifibrinolítico EACA (ácido épsilon-aminocapróico ):
  - combina-se com o plasminogênio e com a plasmina livre.
- Administração de antiinflamatório e analgésicos.
- A hemofilia não tem cura.

# Hemofilia A

- Complicações : desenvolvimento de inibidores, (anticorpos policlonais da classe IgG) direcionados contra o fatores VIII infundidos.
- Os pacientes acometidos passam a não responder a infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle.

# Hemofilia A

- Diagnóstico:
  - Testes laboratorias:
    - Dosagem do fator VIII
    - TP, TS, TT: normais
    - TTPA: aumentado
    - TTPA com reagente “plasma deficiente de fator VIII”
  - Histórico familiar

# Hemofilia A

- Dosagem do FvW para diferenciação entre diagnósticos.
- TS diferencia entre hemofilia A e doença de Von Willebrand
- Avaliação da produção de ac anti fVIII pós transfusões: teste Bethesda
  - Avaliação do TTPA imediatamente após mistura do plasma do paciente com partes iguais de plasma normal e após incubação por 2h em temperatura ambiente.

# Hemofilia B

- Doença de Christmas
- Menos comum que a hemofilia A
- Doença de origem genética, ligada ao cromossomo sexual X.
- Caracterizada pela deficiência do fator IX

# Hemofilia B

- Sinais clínicos
  - Os mesmos encontrados na hemofilia A.
  - Sangramento menos acentuado, salvo nos casos com grande deficiência de fator.
- Análise laboratorial
  - TTPA aumentado

# Hemofilia B

- Tratamento
  - Administração de plasma fresco congelado.
  - Administração do concentrado de fator IX plasmático liofilizado .
    - Utilizado para sangramentos e para realização de procedimentos invasivos .

# Hemofilia

- Administração de complexo protrombínico liofilizado composto de fatores vitamina K dependentes.
  - Origem plasmática , estéril e apirogênico
- Administração de complexo protrombínico ativado.
  - Indicado para pacientes com hemorragias
  - Indicados para pacientes com hemofilia com inibidores

# CIVD

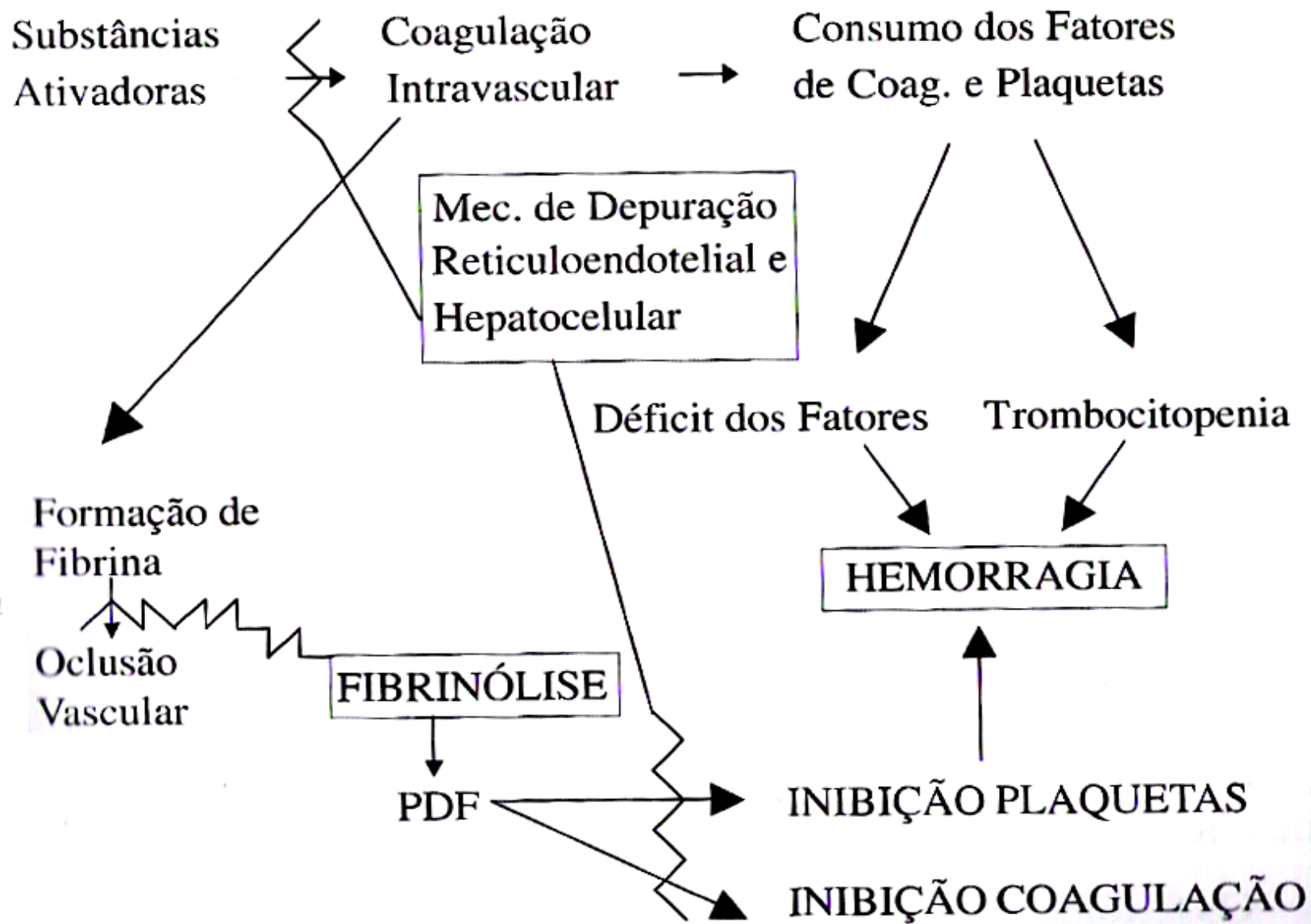
- Síndrome **hemorrágica** adquirida que ocorre após ativação não controlada dos fatores pró-coagulantes, plaquetas e enzimas fibrinolíticas nos microvasos.
- Consumo excessivo dos fatores pró-coagulantes plasmáticos (I,V,VIII, e XIII) e plaquetas.
- Via extrínseca : FT liberado pelos leucócitos e eritrócitos (anemias hemolíticas)

# CIVD

- Via intrínseca: imunocomplexos e endotoxinas ativam o f XII. A ativação e agregação plaquetária promovem a liberação do f3p.
- Agregação plaquetária pode ocorrer na circulação pelo estímulo de imunocomplexos e produtos bacterianos
- Produção excessiva de trombina com conseqüente formação de fibrina causam obstrução, isquemia e necrose.

# CIVD

- Ativação da plasmina e plasminogênio pelo fatores ativadores com aumento na concentração de PDF no plasma que inibe a coagulação.



# CIVD

- Manifestações clínicas:
  - Processo isquêmico: 3 a 5 dias
  - Hemorragias de evolução rápida
  - Cianose das extremidades
  - Equimoses e petéquias

# CIVD

- Algumas causas associadas a forma aguda e subaguda
  - Traumas e choques:
    - lesão endotelial
  - Infecções bacterianas , virais e micóticas.
  - Descolamento de placenta e embolia de líquido amniótico.
    - Líquido amniótico é um potente ativador da coagulação *in vitro*.
  - Tumores sólidos e neoplasias hematológicas
    - Parece estar associado ao fator tissular (FT) expresso na superfície das células tumorais

# CIVD

- Algumas causas associadas a forma crônica:
  - Doenças hepáticas
    - Cirrose
    - Necrose hepática aguda
  - Hemoglobinúria paroxística noturna
  - Vasculites alérgicas

# CIVD

- Diagnóstico laboratorial
  - Diminuição do fator I: fibrinogênio
  - Diminuição dos fatores V, VIII e XIII
  - Trombocitopenia
  - TS, TC,TP,TTPA e TT prolongados

# CIVD

- Tratamento

- Utilização de heparina:

- Potencializa a ação da antitrombina III inibindo a formação de fibrina.

- Uroquinases: produzida pelos rins, atuam diretamente na recanalização dos vasos.

- Estreptoquinases: de origem bacteriana, atuam na conversão de plasminogênio em plasmina.

# Trombofilia

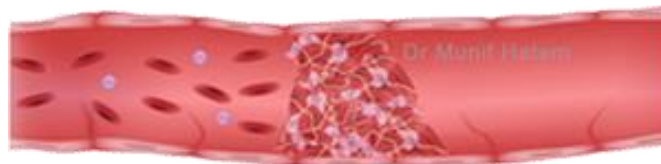
- Síndrome de hipercoagulabilidade e/ou redução da atividade anticoagulante com consequente risco aumentado de fenômenos tromboembólicos

# Trombofilias

- Trombose: Obstrução intravascular resultante da formação de um trombo



Trombose venosa



Trombose venosa  
com oclusão do vaso



Trombose venosa  
com formação de êmbolo

# Trombofilias

- Trombose arterial e venosa
- Doença de caráter multifatorial
- Fatores de risco genéticos ou adquiridos podem estar presentes em um mesmo indivíduo

# Trombofilias

- Trombose arterial: Aterosclerose , diabetes, hipertensão, traumas mecânicos e pontos de estresse hemodinâmicos (como a bifurcação da artéria carótida), ação de agentes bacterianos, lesões imunológicas (deposição de imunocomplexos), erosão da parede vascular por células neoplásicas.
- Trombose venosa: alterações entre os fatores coagulantes, fibrinolíticos e anticoagulantes e condições adquiridas.

# Trombofilias

- Propensão ao desenvolvimento de trombose venosa.
  - Trombofilia hereditária por ganho funcional
    - Mais frequente com risco trombótico mais fraco
    - Mutação do gene Arg506Gln do Fator V de Leiden
    - Mutação do gene G20210A da protrombina
    - Hiperhomocisteinemia (venosa e arterial)
    - Aumento do fator VIII, fator Von Willebrand, V, VII, IX e XI

# Trombofilias

- Trombofilia hereditária por perda de função:
  - Menor frequência com maior risco trombótico
  - Deficiência da antitrombina
  - Deficiência proteína C e S

# Trombofilias

- Fatores adquiridos:
  - Cirurgia ou trauma
  - Carcinoma e neoplasias
  - Anticorpos antifosfolípidos
  - Gestação: aumento do fator I e VIII e liberação de tromboplastina pela placenta
  - Contraceptivos
  - Imobilização
  - Idade
  - CIVD

# Fator V Leiden

- A substituição da guanina pela adenina na posição 1.691 no gene do fator V é responsável pela mutação Arg506Gln, conhecida como fator V Leiden.
- A alteração reduz substancialmente a inativação do fator V pela proteína C ativada, elevando a geração de trombina.

# Mutação G20210A no Gene da Protrombina

- A substituição da guanina por adenina no gene da protrombina induz a um **ganho de função**, elevando o risco de trombose em 3 a 4 vezes.

# Deficiência de Antitrombina

- Deficiência transmitida por traço autossômico dominante
- A ação anticoagulante da antitrombina é potencializada em até 1.000 vezes pela heparina.
- A pesquisa da deficiência não deve ser realizada durante o uso da heparina, na fase aguda do evento trombótico ou se houver hepatopatia.

# Hiper-homocisteinemia

- Aumento dos níveis plasmáticos da homocisteína pode ser secundário a alterações genéticas ou adquiridas.
- Homocisteína oxidada associada a espécies reativas de oxigênio causam lesão endotelial vascular com maior adesão plaquetária, contribuindo para o mecanismo trombogênico.
- Responsáveis pelos processos ateroscleróticos

# Síndrome do Ac Antifosfolípide

- Tromboses venosas e arteriais caracterizam esta síndrome.
- Pode ser primária ou secundária a uma doença reumatológica.
- Causam abortos espontâneos de repetição.
- O diagnóstico requer a presença do anticorpo contra fosfolípides – anticoagulante ou inibidor lúpico e/ou anticorpos anticardiolipina .

# Síndrome do Ac Antifosfolípide

- Aumentam a atividade coagulante do endotélio
  - Aumento da produção endotelial do Fator Ativador de Plaquetas (PAF)
    - Reação cruzada com fosfolípides plaquetários que são expressos depois da ativação plaquetária, aumentando degranulação plaquetária
  - Potencialização da ação da FT

# Síndrome do Ac Antifosfolípide

- Interferem com as funções normais dos vasos sanguíneos
  - Diminuição da prostacilina (vaso dilatadora e anti agregante plaquetária)
- Promovem uma maior inibição dos processos anticoagulantes - Ptn C e ATIII
  - Diminuição da fibrinólise

# Contraceptivos orais

- Elevação dos níveis plasmáticos dos fatores II, VII, VIII, X e fibrinogênio, além da redução dos inibidores da coagulação como Ptn C e antitrombina III.
- O risco trombótico relaciona-se com a dose do estrógeno e com o tipo de progesterona.

# Avaliação diagnóstica

- **História Clínica**

- Idade do paciente
- Fatores ou condições predisponentes: pós-operatório, viagem prolongada, gestação e infecção.
- Comorbidades: obesidade, câncer, doenças reumatológicas e medicações (contraceptivos orais) são dados de extrema relevância.

# Avaliação diagnóstica

- Tromboembolismo venoso em parentes de 1º grau sugere fortemente a presença de causa hereditária.

# Investigação laboratorial

- Não deve ser feita na fase aguda do episódio trombótico
  - Resultados não alterarão o tratamento inicial
  - Fase aguda pode reduzir ou elevar transitoriamente os fatores de coagulação incluindo antitrombina, ptn C e S
  - **Avaliação laboratorial realizada em um mês após a interrupção do tratamento anticoagulante ou 3 meses após o efeito trombótico**

# Marcadores de trombose

- Proteína C e S
- Antitrombina III
- Anticorpos anticoagulante lúpico (TTPA ↑)
- Fator V de Leiden
- Mutação da protrombina G20210A 20
- Hiper-homocisteinemia

# Fármacos anticoagulantes

- Anticoagulantes orais (vitam K):
  - Fatores II, VII, IX, X, ptn C e S são ativados na presença de vitam K para interação com os ions Ca.
  - Os anticoagulantes apresentam estrutura química similar com a vitam K atuando por inibição competitiva

# Fármacos anticoagulantes

## Anticoagulantes orais:

- Rivaroxabano e Apixabano:
  - inibidor do fator Xa
- Dabigatrano
  - inibidor reversível da trombina.

# Fármacos anticoagulantes

- Heparina:
  - Administração endovenosa e subcutânea profunda
  - Forma um complexo com a antitrombina III capaz de inativar a trombina, fator X, IX e XI
  - Atc escolhido para início de tratamento
    - O tratamento com warfarin deve ser iniciado após alguns dias de heparina. Uma vez que são necessários três a cinco dias para diminuir os fatores vitamina K-dependentes, a heparina deve ser mantida até alterar significativamente as duas vias da coagulação.

# Fármacos anticoagulantes

- AAS:
  - Bloqueia a cox que atua na produção de tromboxane A2 responsável pela agregação plaquetária
- Fibrinolíticos
  - Streptoquinase e uroquinases
  - Atuam diretamente na ativação do plasminogênio em plasmina

# Testes utilizados para monitoramento da terapia atc.

- Heparina: TTPA, TT
- Anticoagulantes orais : TP
- Streptoquinase endovenosa : TP, TTPA, TT, PDF, dosagem de fibrinogênio
- AAS: Agregação plaquetária

# Testes utilizados para monitoramento da terapia atc

- O uso de anticoagulantes orais interferem nas dosagens de proteína C e S, assim como a heparina altera os níveis de antitrombina, obtendo-se resultados falso-positivos

# Imagem

- O exame mais usado é a ultra-sonografia com doppler, que avalia o estado das veias e artérias , podendo identificar eventuais coágulos.



# Referência bibliográfica

- AZEVEDO, Maria Regina A. **Hematologia Básica: fisiopatologia e estudo laboratorial**. 4 ed. São Paulo: Editora Luana. 2008. 420 p
- LEE, Richard G., BITHELL Thomas C., FOERSTER, John. **Wintrobe Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole. 1998. 2v.
- LORENZI, Therezinha Ferreira. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 3 ed. . Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. 655 p

# Referência bibliográfica

- LOUZADA JR. P et al. **Síndrome do anticorpo antifosfolípide.** Medicina, Ribeirão Preto, 31: 305-315, abr./jun.1998.. Disponível em [http://www.fmrp.usp.br/revista/1998/vol31n2/sindrome\\_anticorpo\\_antifosfolipide.pdf](http://www.fmrp.usp.br/revista/1998/vol31n2/sindrome_anticorpo_antifosfolipide.pdf)
- NEVES, L. B. et al. **Homocisteína.** J Bras Patol Med Lab. v. 40 • n. 5 • p. 311-20 • outubro 2004. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v40n5/a06v40n5.pdf>
- [http://www.inctsangue.hemo.unicamp.br/wp-content/uploads/2010/pdfs/hemofilia\\_congenita\\_inibidor\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](http://www.inctsangue.hemo.unicamp.br/wp-content/uploads/2010/pdfs/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf)
- [http://www.medicamentobrasil.com.br/produtos\\_descricao\\_bulario.asp?codigo\\_bulario=888](http://www.medicamentobrasil.com.br/produtos_descricao_bulario.asp?codigo_bulario=888)