

## **Fisiopatologia da Hemofilia clássica (HA), uma revisão**

Antonio Carlos Munaretto

### **Resumo**

A Hemofilia é uma coagulopatia genética que causa em última instância hemorragias de graus leve, moderado ou grave dependendo da atividade do fator hemostático (principalmente o Fator VIII) circulante no sangue. O diagnóstico e tratamento das Hemofilias baseia-se na compreensão da Cascata de Coagulação Sanguínea, proposta em 1964, e que teve recentes descobertas, acrescentando conhecimentos sobre seus processos que foram primordiais para diagnóstico de condições clínicas específicas e para o tratamento em geral. O Brasil possui o terceiro maior número de portadores da patologia e apresenta políticas públicas estabelecidas para atendimento destes pacientes, não obstante seu alto custo.

**Palavras-chave: Hemofilia; Hemofilia A (HA); Fator VIII (FVIII); Cascata de Coagulação Sanguínea.**

### **Introdução**

A Hemofilia é uma patologia hereditária ligada ao cromossomo X que origina deficiência dos fatores de coagulação sanguínea. Os indivíduos com esta patologia apresentam baixas concentrações ou até ausência da glicoproteína denominada fator de coagulação VIII (FVIII) no plasma, sofrendo quadros hemorrágicos leves, moderados ou graves dependendo da atividade do FVIII circulante (CHAVES; RODRIGUES, 2009).

Sabe-se que o processo de coagulação é composto por uma série de reações bioquímicas seqüenciais (cascata da coagulação), envolvendo a interação de proteínas (fatores de coagulação), íons e células sanguíneas (plaquetas) que objetivam a formação do coagulo, no qual o principal componente é a Fibrina (PIO et al, 2009).

A hemofilia afeta principalmente indivíduos do sexo masculino e não tem cura, conforme Caio et al. (2001), a deficiência do fator VIII é denominada Hemofilia A (HA), sendo a mais frequente, representando 85% dos casos (cerca de 1:10.000), enquanto a deficiência do fator IX representa 15% dos caso (1:30.000), denominada Hemofilia B (HB).

O quadro clínico da hemofilia A é marcado pela recorrência de hemorragias, principalmente em articulações (hemartroses) e músculos (hematomas), podendo também ocorrer em outros locais do corpo e, em casos mais graves, hemorragias internas e do sistema nervoso central. A frequência e a gravidade dos episódios hemorrágicos dependem do nível residual do fator VIII [...] presente no plasma, e sua respectiva atividade funcional [...]. É em função deste nível de concentração e de atividade que a hemofilia A é usualmente classificada (PIO et al., 2009, p.1).

A classificação da Hemofilia A, de acordo com a severidade é: a) Grave com menos de 1% de coagulação, b) Moderado com 1 a 5% de coagulação e c) Leve com coagulação de 5 a 40% (PIO et al., 2009).

### **A Cascata de coagulação.**

A cascata de coagulação (Figura 1) foi proposta por Macfarlane, Davie e Ratnoff em 1964 e aceita por mais de cinquenta anos, apesar de possuir limitações para explicar os fenômenos ligados a hemostasia, ou seja a fluidez do sangue após lesão vascular. Ferreira et al (2010, p.416) explicam que “[...] a coagulação ocorre por meio de ativação proteolítica sequencial de pró-enzimas por proteases do plasma, resultando na formação de trombina que, então, quebra a molécula de fibrinogênio em monômeros de fibrina”.

Os fatores de coagulação podem ser agrupados conforme suas funções e propriedades: O grupo I ou do Fibrinogênio compreende os fatores I, V, VIII e XIII. O grupo II ou Protrombínico tem a ação dos fatores II, VII, IX, X, proteína C e S. O grupo III ou sistema de ativação por contato, possui os fatores XII e XI, o cininogênio de alto peso molecular e a precalicreina (VERRASTRO, 2005).

Pode acontecer por duas vias, a intrínseca e a extrínseca: Com a ativação do fator XII se inicia a via intrínseca da coagulação que uma vez ativado, aciona o fator XI e também a formação de cininas e com elas o sistema complemento, concomitantemente há ativação do plasminogênio e a conversão do fator XII da via extrínseca em ativado. O fator IX ativado forma com o fator VIII, íons Ca e fosfolípide da plaqueta, um complexo que ativa o fator X. Já o fator X ativado se liga ao fator V, cálcio e fosfolípide da plaqueta, formando um segundo

complexo, que ativa o fator II o qual converte o fibrinogênio em fibrina (VERRASTRO, 2005).

A forma alternativa para ativar o fator X sem a participação dos fatores XII, XI, IX e VIII, como aponta Verrastro (2005), é a via extrínseca da coagulação. Quando o tecido é lesado, o fator liberado se liga ao cálcio e ao fator VII e assim ativam o fator X que é a via comum.

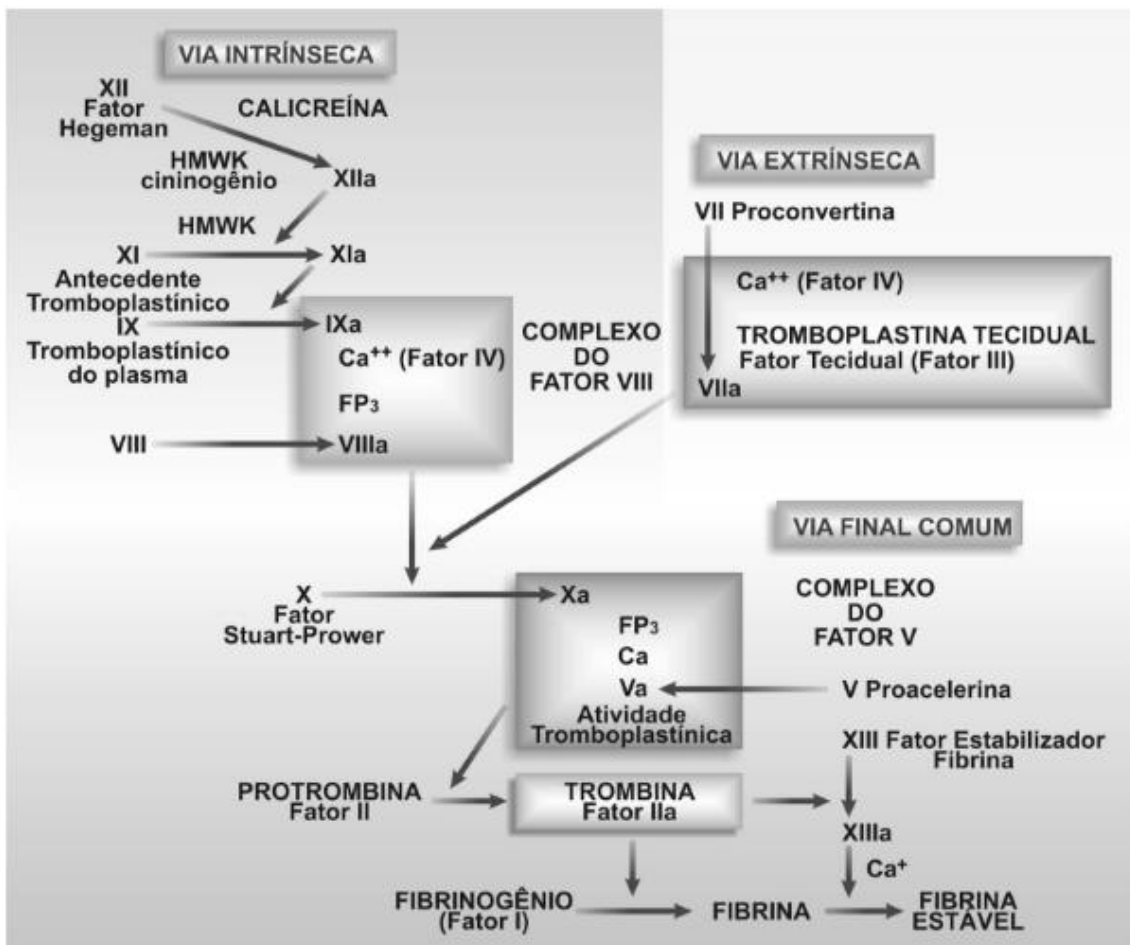


Figura 1: Cascata da Coagulação proposta por Macfarlane, Davie e Ratnoff em 1964 adaptada por RODRIGUES et al. (2012).

O modelo atual da coagulação sanguínea, mostrado na Figura 2, sugere a ocorrência de três fases distintas: iniciação, amplificação e propagação que ocorrem na superfície da célula portadora do FT (Fator Tecidual) e da plaqueta ativada, conforme nos mostram Ferreira et al. (2012). Neste modelo “[...] a hemostasia requer substâncias procoagulantes ativadas que permaneçam

localizadas no sítio da lesão para a formação de tampão plaquetário e de fibrina neste local“ (FERREIRA et al., 2010, p.417).

Quando comparada à tradicional cascata, o modelo baseado em superfícies celulares permite um maior entendimento do mecanismo fisiopatológico envolvido na hemofilia. Por exemplo, o modelo da cascata não explica por que a via extrínseca parece ser incapaz de produzir quantidades suficientes de FX para compensar parcialmente a deficiência de FVIII ou FIX (FERREIRA et al., 2010, p.420).

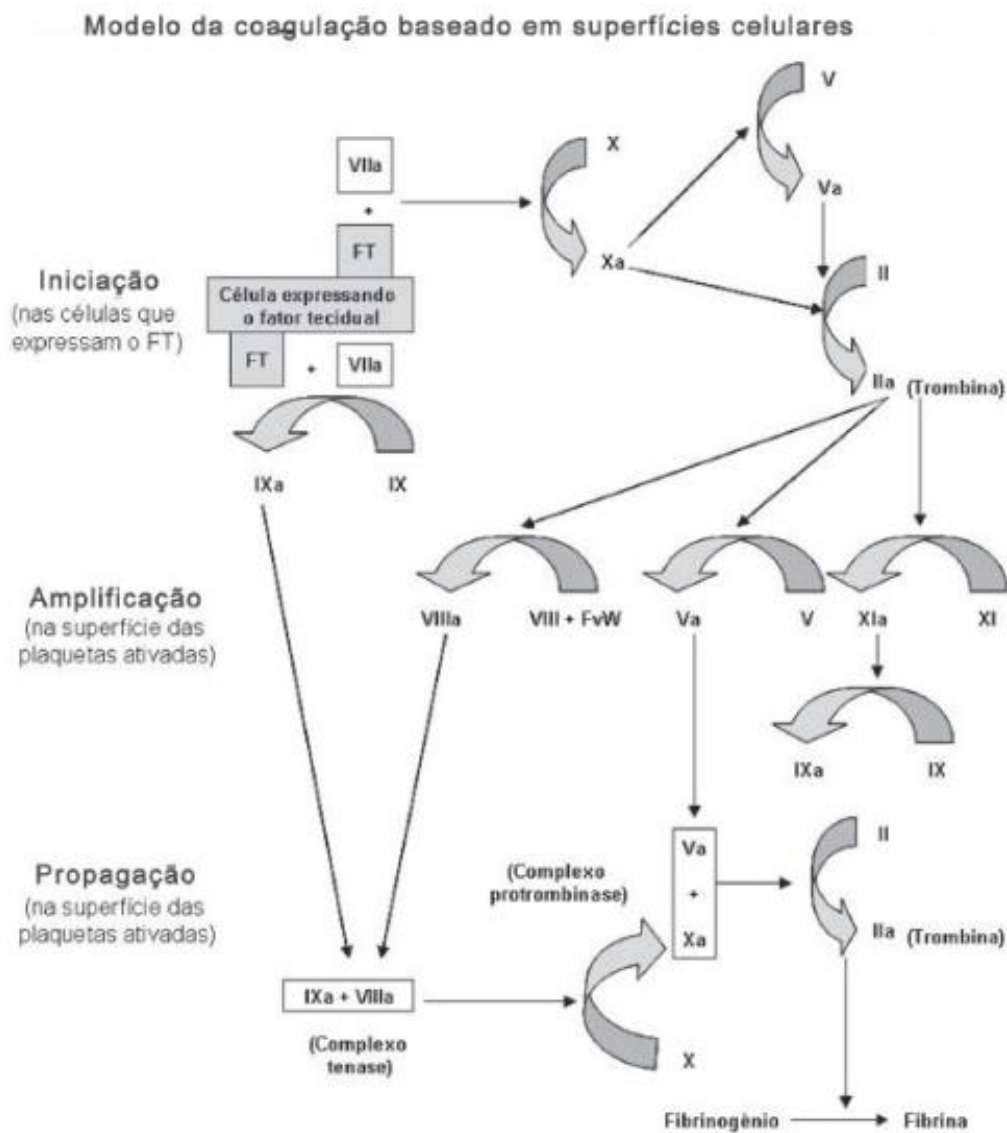


Figura 2: Novo modelo de Cascata de Coagulação baseada em superfícies celulares, traduzido e adaptado por (FERREIRA et al., 2010, p.420).

Ferreira et al. (2010) descrevem as fases da nova Teoria da coagulação baseada em superfícies celulares: 1º) Fase de Iniciação: Endotélio vascular e

células sanguíneas circulantes são perturbadas, ocorre interação do FVIIa derivado do plasma com o FT. 2º) Fase de Amplificação: Trombina ativa plaquetas, cofatores V e VIII e Fator XI na superfície das plaquetas. 3º) Fase de Propagação: Produção de grande quantidade de trombina, formação de tampão estável no sítio da lesão e interrupção da perda sanguínea. 4º) Fase de Finalização: Processo de coagulação é limitado para evitar oclusão trombótica ao redor da área íntegra do vaso.

*“O modelo baseado em superfícies celulares permite um maior entendimento de como a hemostasia funciona in vivo e esclarece o mecanismo fisiopatológico de certos distúrbios da coagulação”* (FERREIRA et al., 2010, p.420). As implicações práticas da proposta deste novo modelo são diretamente relacionadas aos testes laboratoriais de coagulação, bem como a interpretação dos mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios da coagulação, tal como as hemofilias.

O novo modelo de cascata de coagulação baseado em superfícies celulares, propõe que a Hemofilia seja basicamente uma deficiência de geração do Fator X ativado na superfície das plaquetas, o que implicará falta de produção de trombina. Ou seja, portadores de Hemofilia apresentam as três primeiras fases da coagulação relativamente normais, são capazes, por exemplo, de produzir o tampão plaquetário inicial no sítio do sangramento, sendo entretanto, incapazes de originar quantidade suficiente de trombina na superfície celular para estabilizar o coágulo de fibrina (FERREIRA et al., 2010).

### **Breve histórico e ocorrência da doença**

De acordo com Pio et al (2009) o primeiro relato de hemofilia na literatura encontra-se em um livro de condutas do povo judeu (Talmude) datado do século II d.C. no qual havia orientação de desobrigar da circuncisão crianças provindas de famílias nas quais já houvessem ocorrido mortes por hemorragia após esse procedimento.

No século X o médico árabe Khaalaf Ibn Abbas também conhecido como Albucasis, descreveu uma enfermidade em que homens de

uma certa aldeia sangravam até a morte após ferimentos relativamente pequenos (MANSO et al, 2005, p.1).

No século XIX a hemofilia passou a ter um registro mais rigoroso, devido a disseminação da doença nas famílias reais européias, descendentes da rainha Vitória da Inglaterra (1819- 1901). Vitória teve nove filhos (4 homens e 5 mulheres), desses Leopoldo era hemofílico e sugere-se que Alicia e Beatriz eram portadoras, já que netos e bisnetos da rainha nas casas reais da Espanha, Alemanha e Rússia nasceram com a doença, sendo o caso mais famoso o de Aléxis, filho do Czar da Rússia com Alessandra (neta da rainha Vitória) (MANSO et al, 2005, p.2).

O registro da primeira transfusão de sangue é de 1840, em Londres feita pelo Dr. Samuel Lane, com o intuito de salvar uma criança hemofílica com sangramento pós-operatório. Os hemofílicos tinham baixa expectativa de vida e os tratamentos eram poucos eficientes. Assim a hemofilia tem mais de 1800 anos de história, mas foi apenas com o desenvolvimento da bioquímica e genética ao longo do século XX que se pode saber mais sobre esta doença, bem como desenvolver e aperfeiçoar tratamentos (PIO et al., 2009).

O Brasil é o terceiro país do mundo em número de portadores de coagulopatias, conforme dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). No ano de 2005 a Federação Mundial de Hemofilia (WFH) recebeu dados de 49 países que registravam na época 131.264 hemofílicos.

Em 2007 a Coordenação de Política Nacional de Sangue e Hemoderivados (CPNSH) apontou a existência de 8.168 pacientes cadastrados (6.885 hemofilia A e 1.283 hemofilia B). O Brasil possui 29 centros de tratamento sendo o estado de São Paulo, responsável pelo atendimento de mais de 50% desses casos (MANSO et al., 2005).

### **Tratamentos e observações clínicas**

Caio et al. (2001) apontam que o maior empecilho ao tratamento adequado para portadores de hemofilia é de natureza socioeconômica. É imprescindível a

busca de tratamento logo após sangramento articular prevenindo deformidades entre outros males.

As técnicas de engenharia celular têm avançado constantemente, em 2006 Rossi-Ferreira et al. indicavam a produção de anticorpos monoclonais como aprimoramento do diagnóstico e produção de medicamentos para a terapêutica. Os concentrados de FVIII purificados por meio de anticorpos monoclonais foram colocados no mercado no início dos anos 1990, porém sob altos custos, uma vez que não são produzidos no Brasil.

Uma condição complicadora no tratamento de hemofílicos com concentrados de FVIII é a resposta imune a este fator, que ocorre entre 10 e 30% dos pacientes. Estes desenvolvem aloanticorpos e tornam-se refratários a infusão do FVIII apresentando hemorragias mais freqüentes e ou mais graves em resposta imune à repetida administração da proteína exógena( FVIII). O tratamento disponível para esta condição é a imunotolerancia, ou seja, infusão freqüente de concentrados de FVIII com fins de induzir tolerância ao sistema imune do paciente. Pio et al (2009) estimaram o custo deste tratamento em aproximadamente Cem Mil Dólares ao ano por paciente, o que limita o acesso aos países subdesenvolvidos.

### **Considerações Finais**

A Hemofilia A é uma doença genética de baixa ocorrência, se comparada à outras patologias infecto-contagiosas, como a AIDS por exemplo, desta forma ainda se tem longo caminho a percorrer no que diz respeito a tratamentos e políticas para atendimento destes pacientes, contudo em comparação com outros países subdesenvolvidos, o Brasil apresenta ótimo atendimento à estes pacientes com diagnóstico e tratamento integral pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

O Brasil foi considerado em 2007 o terceiro país em número de pacientes portadores de coagulopatias, sendo menos de dez mil indivíduos caracterizados como portadores de Hemofilia (A ou B) naquela oportunidade. O

tratamento ainda mais utilizado é a administração de concentrados de FVIII e FIX. Dados de 1998, apontam indicação do Ministério da Saúde, por meio do Subcomitê Hemofilia da preconização de utilização de 30.000 UI/ paciente / ano e para o ano de 1999 de 35.000 UI / paciente/ ano com inclusão do concentrado de Fator VIII ativado recombinante.

O Manual de Hemofilia, documento elaborado pelo Ministério da Saúde, aponta todo o tratamento indicado para cada tipo de Hemofilia e grau de severidade, desde seu diagnóstico, e acompanhamento durante toda a vida do paciente. Este documento indica as doses de fatores coagulantes a serem administradas, apresentando inclusive um programa de administração domiciliar dos agentes hemostáticos, orientações quanto ao manejo destes pacientes nas diversas situações cotidianas, desde um procedimento odontológico até uma cirurgia, orientações ao corpo clínico e aos familiares entre outras. A existência deste documento não implica observância das práticas ali indicadas, contudo representa um direcionamento estratégico de modo a prover o mínimo de qualidade de vida para estes pacientes.

Pesquisas recentes estão incluindo novidades na compreensão da patologia, a partir do melhor entendimento da cascata de coagulação. Eventos pouco conhecidos até a última década, tem sido elucidados e certamente influenciando o tratamento, como é o caso da resposta imune ao FVIII administrado, que acabou abrindo caminho a apresentação da nova cascata de coagulação baseada nas superfícies celulares. Ressalta-se neste sentido a importância do incentivo a pesquisa nas Universidades e Centros Médicos de modo a proporcionar em curto prazo melhores soluções aos pacientes destas e de outras coagulopatias.

## **Referências Bibliográficas**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia**. 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.



CAIO, Vânia Maria et al. Genética comunitária e hemofilia em uma população brasileira. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 595-605, jun. 2001 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2001000300014&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000300014&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em 11 ago. 2016.

CHAVES, Daniel G.; RODRIGUES, Cibele V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 31, n. 5, p. 384-390, 2009 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000500018&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500018&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em 31 ago. 2016.

FERREIRA, Cláudia Natália et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo , v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842010000500016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500016&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 21 ago. 2016

MANSO, Viviane Maria da Costa et al. Panorama histórico e distribuição da hemofilia no Brasil. Rev. In: Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, 9; Encontro Latino Americano de Pós-Graduação, 5, 2005, São José dos Campos (SP). **Anais...** São José dos Campos: UNIVAP, 2005.

PIO, Simone Ferreira; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa de; REZENDE, Suely Meireles. As bases moleculares da hemofilia A. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo , v. 55, n. 2, p. 213-219, 2009 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302009000200029&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000200029&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 11 ago. 2016.

Rodrigues, E. S.; Fernandes-Castilho, A.; Covas, D. T.; Fontes, A. M. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 10, n. 1, p. 218-233, 2012.

ROSSI-FERREIRA, Rosana et al. Obtenção e caracterização de anticorpo monoclonal murino anti-fator VIII da coagulação sanguínea. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São José do Rio Preto , v. 28, n. 2, p. 97-104, jun. 2006. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842006000200007&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000200007&lng=pt&nrm=iso)>. acesso em 31 ago. 2016.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T.F.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e hemoterapia: Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica.** São Paulo: Atheneu, 2005.