

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto
Banco de Sangue e Hematologia

STELLA CADOZO MALITE

HEMOFILIAS A
ADQUIRIDAS OU HEREDITÁRIAS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2012

RESUMO

As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência de Fator VIII (hemofilia A) ou de Fator IX (hemofilia B) da coagulação, além de serem diretamente ligadas ao cromossomo X, fato que afeta quase que exclusivamente os homens. São divididas em dois grupos: adquiridas (resultantes do desenvolvimento de auto-anticorpos associados a doenças auto-imunes); e hereditárias (resultam de alterações genéticas nos genes que codificam o fator VIII ou IX). De modo geral, os hemofílicos apresentam boa qualidade de vida, porém acabam sendo prejudicados por alguns fatores como baixa renda, dificuldades de acesso aos serviços de saúde, dores e dificuldades de oportunidades de trabalho. Além destes obstáculos, alguns pacientes desenvolvem ainda inibidores do FVIII que, não aumentam a frequência de episódios hemorrágicos, mas dificultam o controle dos mesmos. Apesar da diversidade de opções terapêuticas e da evolução médica para os casos de hemofilia com presença de inibidores, ainda não atingiu-se o principal objetivo terapêutico que se baseia na neutralização específica da resposta imune ao FVIII ou na eliminação eficiente destes anticorpos do plasma.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Representação esquemática do padrão de herança da hemofilia A.....	7
Figura 2 Microscopia de varredura mostrando a formação do coágulo.....	10
Figura 3 Esquema da cascata da coagulação.....	11
Figura 4 Representação esquemática dos complexos procoagulantes.....	12
Figura 5 Visão atualizada da coagulação sanguínea.....	13

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 ASPECTOS GERAIS DAS HEMOFILIAS	4
1.2 QUALIDADE DE VIDA DO INDIVÍDUO HEMOFÍLICO	4
2 REVISÃO DE LITERATURA	6
2.1 HEMOFILIA A	6
2.1.1 Hemofilia A Hereditária	6
2.1.1.1 Aspectos Genéticos	6
2.1.1.2 Diagnóstico Molecular	8
2.1.2 Hemofilia A Adquirida	8
2.1.2.1 Imunobiologia dos Inibidores do Fator VIII	9
2.2 HEMOSTASIA	9
2.2.1 O Fator VIII no Plasma	9
2.2.2 Cascata de Coagulação	10
2.3 TRATAMENTO	13
3 CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS DAS HEMOFILIAS

As hemofilias são doenças resultantes da deficiência quantitativa de fatores da coagulação como o fator VIII (hemofilia A) e o fator IX (hemofilia B), podendo ser caracterizadas como hereditárias ou adquiridas (PIO *et al*, 2009).

A hemofilia hereditária é decorrente de alterações genéticas nos genes que codificam o fator VIII ou IX da coagulação, enquanto que a hemofilia adquirida é resultante da formação de auto-anticorpos, conhecidos como “inibidores da coagulação”, que agem bloqueando a ação dos fatores de coagulação. Esta pode estar relacionada às seguintes patologias primárias: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, câncer, medicamentos como a penicilina e a gestação. Um fato que chama a atenção é que a hemofilia hereditária se manifesta a partir dos primeiros anos de vida, enquanto que a adquirida aparece mais comumente em adultos (PIO *et al*, 2009; NAOUM).

Nas hemofilias hereditárias graves ocorre acúmulo de sangue nas articulações (hemartroses) causando muita dor, e simples esforços, como caminhar ou subir escadas, podem causar hemorragias no interior das articulações (NAOUM).

1.2 QUALIDADE DE VIDA DO INDIVÍDUO HEMOFÍLICO

De acordo com Michele Klevens Ritterman, psicóloga e terapeuta familiar, há três pontos que podem afetar os hemofílicos: o primeiro diz respeito à atitude do indivíduo frente a sua enfermidade, sentimento de impotência frente aos sangramentos e a visão de não ser uma pessoa normal; o segundo refere-se ao contexto familiar de que a hemofilia interfere na relação entre pais e irmãos, o complexo de culpa das mães e a conseqüente separação dos pais; o terceiro ponto refere-se à sociedade pelo fato de possuírem pouco conhecimento sobre a doença e acabarem interferindo, de forma negativa, na adaptação do paciente hemofílico em ambientes como escolas, trabalho e lazer (NUNES *et al*, 2009).

Uma pesquisa realizada pela Universidade de Campinas - UNICAMP no ano de 2006 revela que 13% dos pacientes hemofílicos entrevistados referiram interferência da

doença na atividade sexual, enquanto que 36,4% responderam estar satisfeitos sexualmente (NUNES *et al*, 2009).

Com relação ao quesito acesso aos serviços de saúde, apenas 30,4% responderam ser muito satisfatório, o que mostra que ainda há muito o que melhorar neste ponto (NUNES *et al*, 2009).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HEMOFILIA A

A hemofilia A é a mais freqüente e mais comum do que a hemofilia B. É caracterizada pela recorrência de hemorragias, principalmente nas articulações (hemartroses) e músculos (hematomas). Em casos mais graves pode haver também hemorragias internas e no sistema nervoso central (PIO *et al*, 2009).

A hemofilia A nada mais é do que uma coagulopatia recessiva ligada ao cromossomo X decorrida de uma deficiência da glicoproteína plasmática denominada Fator VIII. Indivíduos que apresentam a forma leve da doença, geralmente apresentam sangramentos pós-trauma ou pós-cirúrgicos. Já aqueles com a forma grave da doença podem apresentar hemorragias espontâneas (CHAVES & RODRIGUES, 2008). A freqüência e gravidade dos episódios hemorrágicos dependem do nível de fator VIII presente no plasma e de sua atividade funcional (PIO *et al*, 2009).

Em aproximadamente 25% dos indivíduos com hemofilia A grave, ou até 15% de indivíduos com hemofilia A leve ou moderada, que são tratados com concentrados de fator VIII, podem desenvolver uma resposta imune contra o fator VIII, o que torna o tratamento, nesses casos, mais complicado. Esses anticorpos ou inibidores possuem a capacidade de neutralizar a atividade pró-coagulante do fator VIII no plasma (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

2.1.1 Hemofilia A Hereditária

2.1.1.1 Aspectos Genéticos

Devido ao fato da doença ser diretamente ligada ao cromossomo X, ela afeta quase que exclusivamente os homens, que possuem apenas um alelo de fator VIII (XY), enquanto que as mulheres possuem dois alelos (XX) (PIO *et al*, 2009).

Homens que apresentam um alelo com mutação (X^HY) terão a doença, já mulheres com um alelo com mutação (X^HX) serão apenas portadoras com 50% de chances de transmitir o alelo anormal à sua prole. Mulheres com mutação nos dois alelos (X^HX^H) apresentarão a doença, apesar de se tratar de um caso raro (PIO *et al*, 2009).

Estudos indicam que cerca de 30% dos indivíduos com hemofilia A não apresentam histórico familiar da doença, o que pode ser explicado pela ocorrência de mutações espontâneas em duas situações: 1- durante a gametogênese de um dos progenitores, onde ocorre a mutação em uma das células da linhagem germinativa e persiste em todos os descendentes clonais; 2- durante os primeiros estágios da embriogênese do paciente afetado, onde uma das células, presente nos estágios iniciais do embrião em formação, sofre mutação e, conseqüentemente, repassa às demais por meio de mitoses sucessivas (PIO *et al*, 2009).

A gravidade da doença está relacionada ao tipo de mutação ocorrida no gene do fator VIII, onde, em torno de 45% dos indivíduos que apresentam a forma grave da doença possuem inversão do intron 22, o que gera a completa inativação do gene (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

A Figura 1 representa esquematicamente o padrão de herança da hemofilia A.

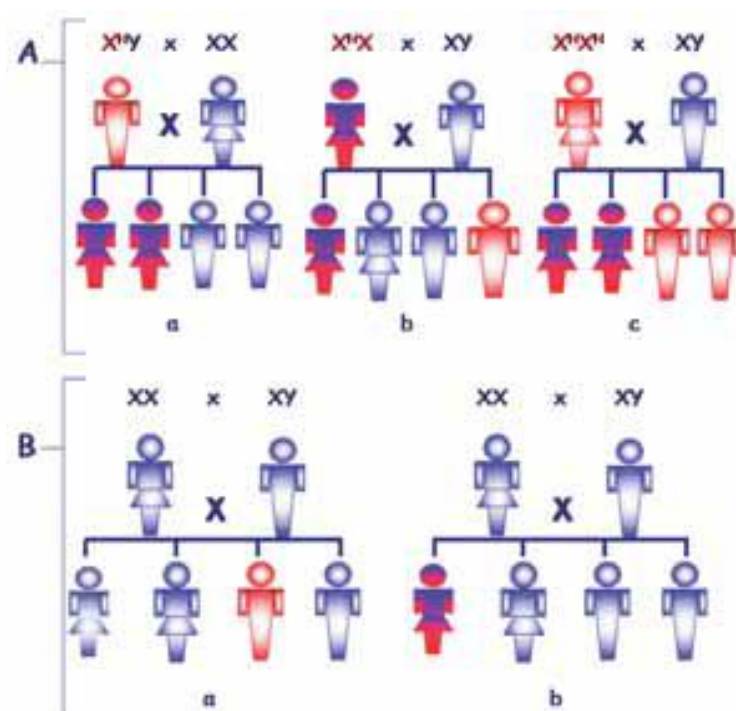


Figura 1 (**Aa**): Possibilidades genéticas da prole de um homem com hemofilia A (X^hY ; hemizigose) com uma mulher normal para essa característica; a prole será constituída por 100% de portadoras de hemofilia A e 100% de homens normais para esta característica. (**Ab**): Possibilidades genéticas da prole de uma portadora (X^HX^h ; heterozigose) com um homem normal para essa característica; a prole será constituída por 50% de chance de nascimento de portadora e 50% de chance de nascimento de paciente com hemofilia para cada gestação de mulher ou homem, respectivamente. (**Ac**): Possibilidades genéticas da prole de uma mulher com hemofilia (X^hX^h ; homozigose) com um homem normal para essa característica: a prole será constituída por 100% de portadoras de hemofilia A e 100% de homens com hemofilia. (**Ba**, **Bb**):

Prole de dois casais normais e sem história familiar de hemofilia A, demonstrando a ocorrência de mutação espontânea com geração de um homem com hemofilia A e uma portadora.

Fonte: As bases moleculares da Hemofilia A (PIO *et al*, 2009).

2.1.1.2 Diagnóstico Molecular

Pode-se realizar a análise molecular a partir do DNA ou do RNA, no entanto utiliza-se com mais frequência o DNA pelo fato de apresentar maior estabilidade e facilidade de manuseio. Em casos de mutações que envolvam grandes seqüências de DNA, ou seja, aquelas que apresentam deleções, inserções ou rearranjos, estas podem ser identificadas por meio da análise de Southern blotting, uma técnica de biologia molecular que verifica a presença ou ausência de uma seqüência específica de nucleotídeos no DNA. Já em casos de mutações com pequenas alterações, pode-se realizar procedimentos especiais como a ampliação por PCR seguida de ensaio de mobilidade eletroforética e/ou de seqüenciamento. Para os casos de inversão de intron 22, tem-se utilizado técnicas de PCR multiplex (PIO *et al*, 2009).

2.1.2 Hemofilia A Adquirida

Indivíduos com hemofilia A adquirida apresentam sintomatologia semelhante à hemofilia A hereditária, porém possuem dosagens e estrutura química dos fatores VIII e IX normais. A diferença apresentada nesses pacientes é a presença de anticorpos que bloqueiam a ação dos fatores da coagulação, também denominados “inibidores da coagulação” (NAOUM).

O tratamento dos indivíduos neste caso se torna muito difícil e pode ser necessária a administração de grandes doses do fator, o que apresenta acesso limitado em países em desenvolvimento devido ao alto custo no uso de fator VIII recombinante, aproximadamente U\$ 100.000/ano/paciente (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

A presença dos inibidores pode ser constatada a partir de um teste de coagulação chamado Bethesda (UB), embora o indivíduo possa não apresentar sintomas da doença. Neste teste, quanto maior o número de unidades Bethesda, maior a quantidade de inibidores presentes no plasma (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

2.1.2.1 Imunobiologia dos Inibidores do Fator VIII

Inicia-se a síntese dos anticorpos quando o fator VIII exógeno é endocitado e degradado no interior de uma célula apresentadora de antígenos. Ocorre então a formação de um complexo peptídico reconhecido por células T que, conseqüentemente, induzem a ativação e a expansão clonal. O clone da célula T possui a capacidade de secretar citocinas que induzem a síntese de anticorpos anti-fator VIII, que são imunoglobulinas policlonais, principalmente de subclasse IgG4, cuja síntese é direcionada por células T CD4 específicas para o fator VIII (CHAVES & RODRIGUES, 2008).

2.2 HEMOSTASIA

O processo de hemostasia se dá quando ocorre algum tipo de lesão no endotélio. Neste processo, ocorre uma rápida ativação das plaquetas, levando a formação de um tampão plaquetário, ou seja, de um aglutinado de plaquetas, conforme mostra a figura 2, que conseqüentemente, libera uma série de proteínas que ativam os fatores de coagulação, visando manter a integridade do endotélio, evitando uma perda excessiva e prejudicial de sangue. Porém a formação deste tampão deve se restringir somente ao local da lesão, para evitar a ocorrência de uma coagulação disseminada provocando uma possível tromboembolia, que se trata da formação de coágulos sem que tenha ocorrido uma lesão. Este coágulo pode levar a obstrução de uma veia ou artéria, interrompendo assim o fluxo natural sanguíneo. Além disso, as plaquetas liberam serotonina, que estimula a adesividade e a aglutinação entre elas (VIEIRA *et al*, 2007; SOUZA & ELIAS, 2006).

2.2.1 O Fator VIII no Plasma

Ao ser secretado, o fator VIII interage com o fator de Von Willebrand que se trata de uma glicoproteína multimérica que possui dois papéis importantes no processo de hemostasia: 1- atua como mediador para a interação entre as glicoproteínas da superfície plaquetária e a parede do endotélio no processo de hemostasia primária; 2- atua como proteína carreadora do fator VIII, aumentando sua meia-vida (12-15h) no processo de hemostasia secundária. A deficiência deste fator resulta em uma diminuição

nos níveis de fator VIII, gerando quadros clínicos semelhantes àqueles observados em pacientes com hemofilia A (PIO *et al*, 2009).

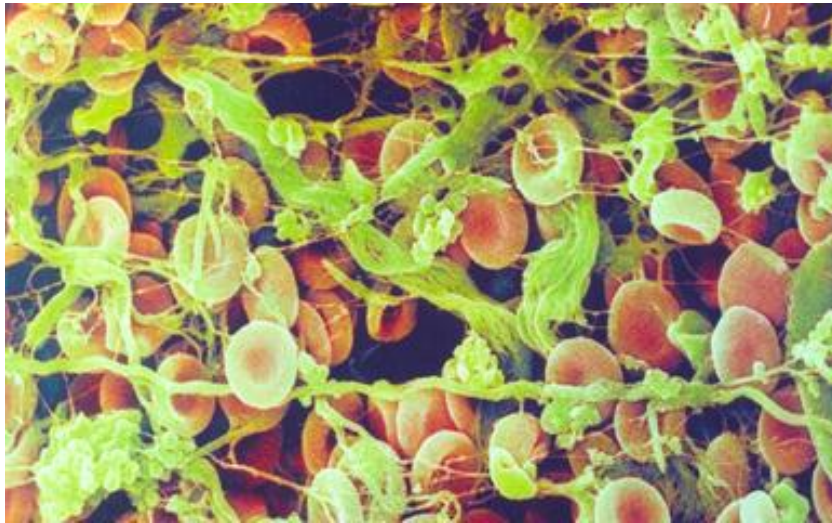


Figura 2 Microscopia de varredura mostrando a formação do coágulo com a participação de plaquetas, fibrina e eritrócitos.

Fonte: <http://www.ciencianews.com.br/imgcien/hemos.htm>

2.2.2 Cascata de Coagulação

Em 1964, foi proposto por Macfarlane e Davie & Ratnoff a hipótese de uma “cascata de coagulação”, resultando na formação de trombina que converte a molécula de fibrinogênio em fibrina. O esquema divide a coagulação em uma via extrínseca e uma via intrínseca, conforme retrata a figura 3 (FRANCO, 2001).

- **Via extrínseca:** o fator VII plasmático, na presença do seu co-fator (tromboplastina), ativa diretamente o fator X (FRANCO, 2001).
- **Via intrínseca:** ocorre a ativação do fator XII, que se dá quando o sangue entra em contato com uma superfície contendo cargas elétricas negativas (por exemplo, a parede de um tubo de vidro). Tal processo é denominado “ativação por contato” e requer ainda a presença de outros componentes do plasma. O fator XIIa ativa o fator XI, que, por sua vez, ativa o fator IX. O fator IXa, na presença de fator VIII, ativa o fator X da coagulação, desencadeando a geração de trombina e subsequente formação de fibrina (FRANCO, 2001).

No entanto, atualmente, do ponto de vista da fisiologia da coagulação, esta separação é entendida como inadequada, tendo em vista que a divisão não ocorre *in vivo* (FRANCO, 2001).

Atualmente sabe-se que a hemostasia, do ponto de vista fisiológico, esteja associada a três complexos enzimáticos procoagulantes, os quais envolvem enzimas dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) associadas a co-fatores (V e VIII), todos localizados em uma superfície de membrana contendo fosfolipídios (FRANCO, 2001).

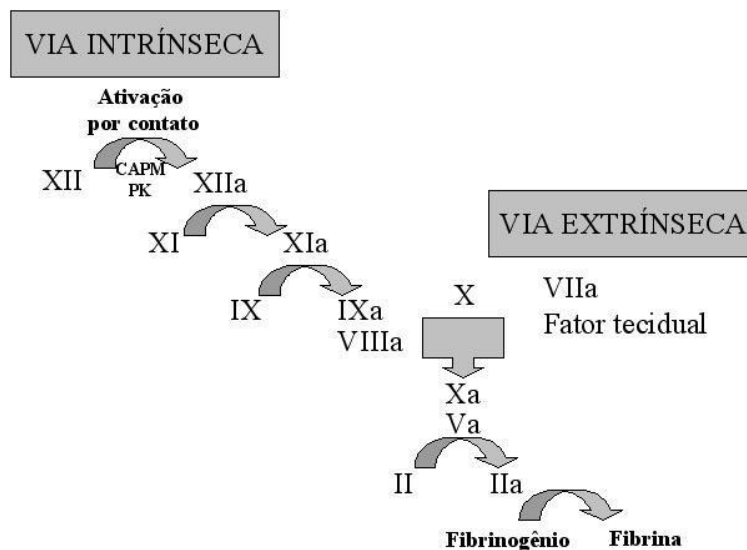


Figura 3 Esquema da cascata da coagulação, proposto na década de 1960, com a divisão do sistema de coagulação em duas vias. CAPM: cininogênio de alto peso molecular; PK: pré-caliceína.

Fonte: Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. FRANCO, 2001.

O fator VIII, que é ativado pela trombina e pelo fator V, juntamente com o fator IX ativado, fosfolipídios de membrana e íons cálcio, formam o complexo “tenase”, que atua enzimaticamente ativando o fator X. O fator X ativado, juntamente com íons cálcio e o fator V ativado, convertem a protrombina em trombina (complexo protrombinase). A trombina, por sua vez, possui a capacidade de converter o fibrinogênio em fibrina, promovendo a ativação plaquetária e, por fim, ativando o fator VIII da coagulação que, por sua vez, estabiliza o coágulo de fibrina (PIO *et al*, 2009; FRANCO, 2001), esquema representado pela figura 4. O fator VIII ativado, depois de cumprir seu papel na cascata de coagulação, é rapidamente inativado por um mecanismo ainda desconhecido (PIO *et al*, 2009).

A figura 4 ilustra o conjunto de reações relacionadas à coagulação, retratando o conceito de que as vias intrínseca e extrínseca atuam de modo interativo *in vivo*, onde a perda do equilíbrio dessas reações resultam no aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos (FRANCO, 2001). Apesar de, hoje em dia, conforme figura 5, a separação das duas vias ser inadequada, os termos intrínseco e extrínseco ainda são utilizados para a interpretação de exames laboratoriais como o TP/INR e TTPA, realizados para diagnóstico de anormalidades hemostáticas e para monitoramento da terapêutica com anticoagulantes (FRANCO, 2001).

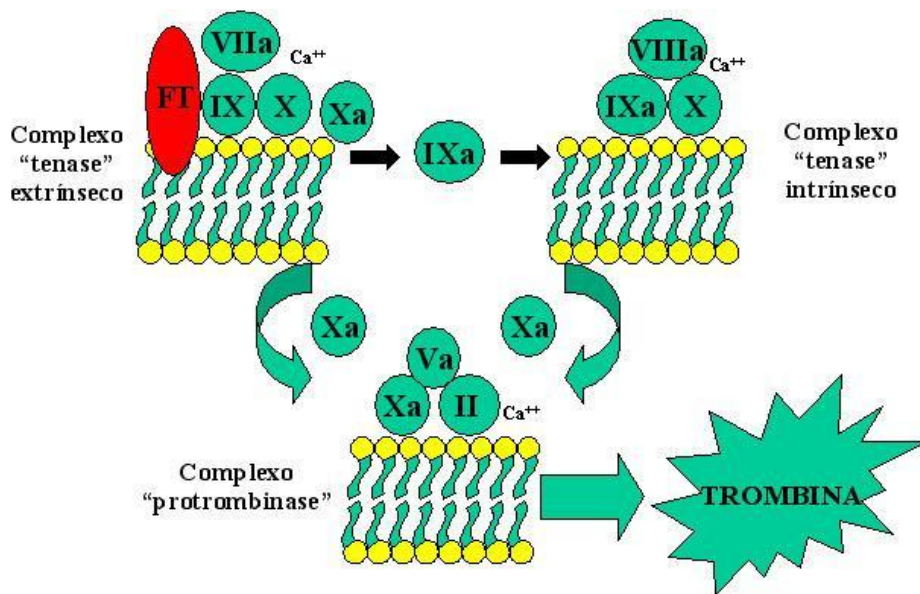


Figura 4 Representação esquemática dos complexos procoagulantes. O início da coagulação se faz mediante ligação do fator VIIa ao fator tecidual (FT), com subsequente ativação dos fatores IX e X. O complexo fator IXa/fator VIIIa ativa o fator X com eficiência ainda maior, e o fator Xa forma complexo com o fator Va, convertendo o fator II (protrombina) em fator IIa (trombina). A superfície de membrana celular em que as reações ocorrem também encontra-se representada.

Fonte: Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise (FRANCO, 2001).

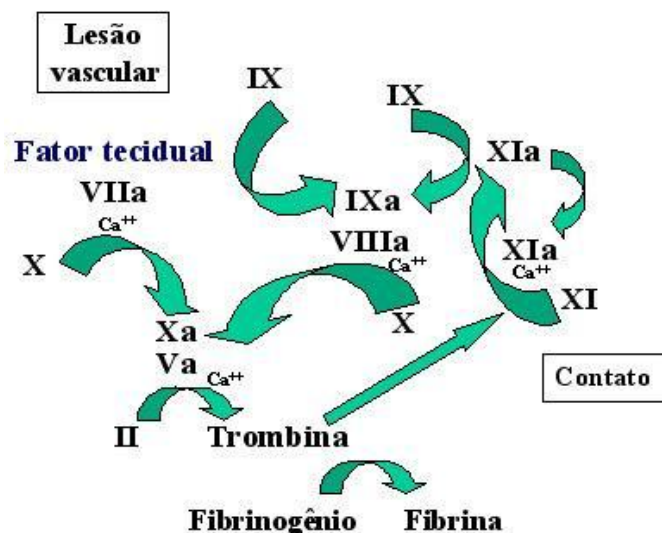


Figura 5 Visão atualizada da coagulação sanguínea.

Fonte: Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. FRANCO, 2001.

2.3 TRATAMENTO

O tratamento se baseia na reposição dos fatores da coagulação, porém há a possibilidade da ocorrência de eventos adversos como a formação de inibidores desses fatores, que são aloanticorpos que se ligam ao Fator VIII, reconhecendo-o como um antígeno (BARROS, 2010), fato mais complicado no tratamento da Hemofilia A que ocorre em aproximadamente 25% dos indivíduos com hemofilia A grave. Os anticorpos anti-FVIII (também chamados inibidores), neutralizam a atividade do FVIII no plasma, ou seja, dificultam o processo de hemostasia ou coagulação sanguínea. Hoje em dia, o maior desafio terapêutico é o tratamento de hemorragias em indivíduos que, além de desenvolverem anticorpos anti-FVIII, também criam resistência à terapia de reposição. Surgiram algumas alternativas terapêuticas para reduzir as complicações, porém sem muito sucesso, como a utilização de concentrado de complexo protrombínico (PCCs) ou concentrado de complexo protrombínico ativado (APCCs) que estimulam a formação de um coágulo para controlar o processo hemorrágico e superar o requerimento do FVIII, mas este tipo de terapia pode causar excesso de coagulação. Alguns pacientes, com altos títulos de inibidores, têm realizado tratamentos utilizando métodos extracorpóreos de retirada de anticorpos, porém este procedimento não é específico para os inibidores do FVIII, promovendo assim a retirada também de anticorpos importantes para outras

respostas imunes e, em alguns casos, havendo perda de proteínas plasmáticas essenciais como a albumina (CHAVES & RODRIGES, 2008).

Nos últimos anos surgiu uma possibilidade de tratamento a partir da depleção de linfócitos B, em que infunde-se, por via intravenosa, o medicamento Rituximab®, que se trata de um anticorpo monoclonal que possui a capacidade de se ligar ao antígeno CD20 dos linfócitos B, iniciando um processo de lise celular. Este método tem apresentado bastante eficácia no tratamento de anticorpos inibidores do FVIII em indivíduos com hemofilia adquirida, porém já foram relatadas reações adversas em decorrência do uso do medicamento, além de complicações geradas pela liberação excessiva de citocinas (CHAVES & RODRIGES, 2008).

3 CONCLUSÃO

Apesar da diversidade de opções terapêuticas e da evolução médica para os casos de hemofilia com presença de inibidores, ainda não atingiu-se o principal objetivo terapêutico que se baseia na neutralização específica da resposta imune ao FVIII ou na eliminação eficiente destes anticorpos do plasma.

Portanto, conclui-se que ainda são necessários incansáveis estudos, para que se alcance com êxito, uma solução terapêutica que garanta uma melhora na qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARROS, Morgana Ferreira de. **Estudo de genes de resposta imune em pacientes com Hemofilia**. Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia, 2010.
- CHAVES, Daniel G.; RODRIGUES, Cibele V. **Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A**. Revista Brasileira de Hematologia Hemoterapia, 2008.
- FRANCO, Rendrik F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina, Ribeirão Preto, 34**: 229-237, jul./dez. 2001.
- NAOUM, Paulo Cesar. **Hemofilias Adquiridas**. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.
- NUNES, Altacílio A.; RODRIGUES, Blenda S. C.; SOARES, Elisângela M.; SOARES, Sheila; MIRANZI, Sybelle S. C. **Qualidade de vida de pacientes hemofílicos acompanhados em ambulatório de hematologia**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v 31, n 6, São Paulo, 2009.
- PIO, Simone Ferreira; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa de; REZENDE, Suely Meireles. **As bases moleculares da hemofilia A**. Revista da Associação Médica Brasileira, v 55, n 2, São Paulo, 2009.
- SOUZA, M.H.L.; ELIAS, D.O. **Fundamentos da Circulação Extracorpórea**. 2ª ed. Rio de Janeiro, 2006.
- VIEIRA, Carolina Sales; OLIVEIRA, Luciana Correa Oliveira; SÁ, Marcos Felipe Silva. **Hormônios femininos e hemostasia**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2007.