



HEMOFILIA A: ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Hemophilia A: clinical and laboratory aspects

HERINGER, Tiago Antonio¹; MACHADO, Graciele Meriane¹; MULLER, Sabrina Kunz¹; VINCENSI, Thiana Maccangnan¹; PARISI, Mariana Migliorini².

Resumo: existem diversas doenças hemolíticas que afetam uma grande parcela da população mundial, algumas delas são mais diagnosticadas que outras, a mais comumente diagnosticada é a Hemofilia A, uma coagulopatia hereditária muito grave que se não tratada adequadamente trará complicações severas ao seu portador. Foi realizada uma busca por artigos, livros e matérias que abordassem essa doença e suas diferenças básicas para outras coagulopatias mais comuns, foram pesquisados artigos publicados em bases de dados como, google acadêmico, Scielo e Pubmed. Falaremos da hemofilia A e suas formas de diagnóstico e tratamento, bem como o avanço na obtenção de fármacos utilizados no tratamento e profilaxia desta doença.

Palavras Chave: Hemofilia, Fator VIII, Coagulopatias.

Abstract: there are many hemolytic diseases affecting a large part of the world population, some of them are more diagnosed than others, the most commonly diagnosed is the hemophilia A, a very serious hereditary coagulopathy that is not treated properly will bring severe complications to the carrier. A search was made for articles, books and materials that addressed this disease and its basic differences for other common coagulopathies, articles published in databases were searched as Google scholar, Scielo and Pubmed. We will talk about the hemophilia A and its forms of diagnosis and treatment, as well the progress in obtaining drugs used for the treatment and prophylaxis of this disease.

Keywords: hemophilia, factor VIII, coagulopathies.

INTRODUÇÃO

As coagulopatias são caracterizadas pela deficiência quantitativa ou qualitativa de fatores de coagulação e podem ser adquiridas ou hereditárias. Entre as coagulopatias hereditárias, destacam-se a hemofilia A, a hemofilia B e a doença de Von Willebrand (FUJIMOTO *et. al* 2005).

A hemofilia é uma alteração genética e hereditária, caracterizada por uma disjunção na hemostasia secundária.(MARTINS, 2014). As hemofilias podem ser divididas em Hemofilia

¹ Acadêmico(a) do 6º semestre do curso de Biomedicina da Universidade de Cruz alta
Email:antoniother408@gmail.com

² Professora Doutora Docente do curso de Biomedicina da Universidade de Cruz Alta - UNICRUZ



A (HA) e hemofilia B (HB), sendo que na HA é o fator VIII que encontra-se deficiente e na HB é o fator IX o responsável pela coagulopatia, (FUJIMOTO *et al* 2005). A incidência de hemofilia A é de 1 para cada 5000 homens nascidos, a da hemofilia B é de 1 para cada 30000. (MANNUCCI E TUDDENHAM, 2001)

Levando em consideração as informações obtidas e tendo em vista a realização de um trabalho de revisão sobre coagulopatias hereditárias, ressaltaremos a hemofilia A, seus conceitos e fatores determinantes para um bom diagnóstico e tratamento.

METODOLOGIA

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo descritivo do tipo revisão de literatura narrativa, o qual foi realizado através da análise e levantamento bibliográfico de livros pertinentes à área de interesse, artigos e demais trabalhos científicos (teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso), publicados nas bases de dados PUBMED, SCIELO e Google Acadêmico. A pesquisa foi feita usando os termos: hemofilia A, Fator VIII, Coagulopatias, Fator de Von Willebrand e Cascata de Coagulação. Foram pesquisados 19 artigos, usados 3 livros e 2 websites, sendo descartados 7 destes por não trazerem nenhuma informação relevante para esta pesquisa, não houve restrição na data de publicação destes trabalhos, e foram utilizados artigos em português e inglês.

A hemostasia secundária no processo de coagulação sanguínea

A hemostasia é um fenômeno dinâmico, com a finalidade de manter o sangue fluido no interior dos vasos, e impedir a sua saída para os tecidos adjacentes, evitando a trombose e a hemorragia (Verrastro *et al*, 2010)., Neste contexto quando ocorre uma lesão vascular, o vaso sofre um processo de constrição, havendo contato entre o sangue e as estruturas subendoteliais, estimulando a formação do tampão hemostático, o colágeno é a única proteína da matriz subendotelial que faz a mediação da adesão da plaqueta ao local lesado e ativa o processo de sinalização plaquetário necessário para estimular o crescimento do trombo (Junqueira *et al*.,2009).

A formação da fibrina, necessária para sustentar o tampão plaquetário, acontece através da cascata de coagulação, um modelo de cascata de coagulação foi proposto pelos pesquisadores Macfarlane e Davie e Ratnoff. Nesse modelo, a coagulação ocorre por meio de atração proteolítica, sequencial de zimogênios e por proteases do plasma, resultando na



formação de trombina, que então converte a molécula de fibrinogênio em fibrina, sendo que a formação desse coágulo de fibrina no sítio onde ocorreu a lesão endotelial é um processo crítico para a manutenção da integridade do vascular.(FRANCO, 2001)

Pro outro lado, o novo modelo de coagulação indica que o processo de coagulação sanguínea é iniciado pela exposição do fator tecidual (FT) na corrente sanguínea, o FT não é expresso constitutivamente nas células endoteliais, mas está presente nas membranas das células ao redor do leito vascular, como em células musculares lisas e fibroblastos. Dessa forma o FT é exposto na circulação sanguínea pela lesão endotelial e inicia a ativação dos fatores de coagulação. O entendimento deste processo não resume o processo de coagulação em vias extrínseca e intrínseca, mas em quatro fases distintas, sendo elas:

Fase de Iniciação: a cascata de coagulação é ativada pelo contato das células que possuem FT expressos em suas membranas com o fator VII, que é ativado e por sua vez inicia a ativação de diversos fatores de coagulação.

Fase de amplificação: diante da lesão vascular as plaquetas saem do vaso, entrando em contato com o colágeno extra vascular sendo ativadas, assim pequenas quantidades de trombina produzida pelas células que expressam FT interage com o Fator VIII e as plaquetas iniciando o processo hemostático que resultará agregação de mais plaquetas.

Fase de propagação: ocorre a ativação de fatores de coagulação na superfície das plaquetas, com o objetivo de gerar trombina para clivar o fibrinogênio, culminando na formação da fibrina, o que consolida o tampão hemostático.

Fase de finalização: é a vez dos anticoagulantes pararem o processo para evitar a formação de trombos, dentre esses inibidores estão o TFPI ou inibidor da via do fator tecidual, o PC ou proteína C, o PS ou proteína S e a AT ou Antitrombina. (Ferreira *et al*, 2010)

Fator VIII e a Hemofilia A

Os primeiros relatos da hemofilia datam de mais de 1700 anos, onde os povos judeus, principalmente os rabinos, começaram a notar que alguns meninos ao serem circundados sangravam em demasia, como a circuncisão é um dogma religioso, eles tomaram algumas precauções para que as famílias que se sabia que tinham histórico de hemorragias nos bebês, os meninos nascidos daquelas famílias ficassem livres da prática (SOPHIA, 2010).



A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X que se estabelece pela deficiência ou ausência do fator de coagulação VIII (FVIII) sendo esse tipo de hemofilia o mais comum, representando 80% dos casos diagnosticados (LORENZATO *et al*, 2015). O fator VIII humano (fator anti-hemofílico) é uma glicoproteína plasmática que tem um papel fundamental na coagulação sanguínea, e uma deficiência congênita deste fator ocorre em pacientes com hemofilia A e em outras coagulopatias (WHITE and SHOEMAKER, 1989)

As bases moleculares da hemofilia são conhecidas desde 1984 através da caracterização do gene que codifica o fator VIII. Este gene se localiza no braço longo do cromossomo X, quase em sua extremidade (porção Xq28), sendo que um erro no intron 22 que funciona como promotor para a tradução deste fator pode afetar a produção desta proteína (PIO *et al*. 2009)

Existem 3 níveis de gravidade para as hemofilias, que são divididos em grave, moderado e leve. O nível grave ocorre quando o indivíduo possui menos de 0,01U/ml de FVIII no sangue. Esse nível atinge 50% dos portadores de hemofilia, e a hemorragia acontece majoritariamente de forma espontânea e sem nenhum sinal precursor. Na hemofilia moderada, o nível de FVIII fica entre 0,01 e 0,05 U/ml e os sangramentos são menos frequentes, sendo que essa classe atinge apenas 10% dos pacientes. A última classe de hemofilia A é a leve e atinge 40% dos hemofílicos. O nível de FVIII está entre 0,05 e 0,40 U/ml, sendo uma forma mais branda, os sangramentos acontecem apenas mediante trauma ou em situações pós cirúrgicas (CHAVES e RODRIGUES, 2008).

O nível de severidade da hemofilia está diretamente ligado ao tipo de mutação genética que ocorre no intron 22. Por exemplo, na hemofilia A grave, o gene, normalmente, sofre uma deleção, o que impede a sua tradução, desta forma não ocorre a síntese do fator VIII, que resulta em deficiência da atividade da cascata de coagulação (GOODEVE e PEAKE, 2003).

Tabela 1. Graus de severidade hemofilia A

Nível de severidade	Fator VIII	Sinais e sintomas	Frequência
Grave	<1% (<0,01U/ml)	Sangramentos espontâneos frequentes, hemartroses, hematomas e sangramento nas mucosas.	70%



Moderado	1% a 5% (0,01-0,05U/ml)	Hemorragias causadas por traumas leves e/ou cirurgias e hemartroses.	15%
Leve	5% a 40% (>0,05-0,40U/ml)	Sangramentos só ocorrem em grandes traumas e cirurgias.	15%

Fonte: adaptado de *Villaça et al 2012*

Sintomas da hemofilia A

A grande característica da hemofilia é o aparecimento de sangramentos que podem ocorrer após traumatismos leves ou de pequena intensidade, já alguns sintomas como as hemartroses e os sangramentos musculares podem acontecer sem associação com trauma. Pacientes com níveis muito baixos de FVIII podem apresentar de 2 a 4 hemorragias espontâneas por mês, além de hemartroses severas que podem evoluir para artropias crônicas e incapacitantes, além do comprometimento de órgãos vitais (JUNQUEIRA *et al.* 2009)

Os sangramentos quase sempre se iniciam junto com a deambulação, salvo alguma cirurgia ou circuncisão, o sangramento pode manifestar-se, em quadros mais graves, na formação de hematomas, equimose e derramamento de sangue nas mucosas, mas a hemartroses é a maior complicação desse distúrbio. Observam-se também hemorragias que atingem o sistema nervoso central, além de sangramentos nasais e gastrointestinais em caso de ulcera gástrica ou pólipos nasais (VERRASTRO *et al.* 2010)





Hemartrose

Sangramento Mucosa

Equimose

Formas de diagnóstico da Hemofilia A

O diagnóstico da hemofilia A é feito através de exames laboratoriais que medem o nível sérico dos fatores de coagulação, levando-se em conta que o nível de plaquetas esteja normal e medindo-se o tempo de protrombina(TP), e por se tratar de uma doença hereditária levam-se em conta o antecedente familiar e o além de serem feitos diagnósticos diferenciados para se ter a separação dos tipos de hemofilia(VILLAÇA et al, 2012).

O teste do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA) é aceito universalmente por sua capacidade de detectar anomalias na via intrínseca e comum da coagulação, pois ele recalifica o plasma juntamente com um fosfolípido e um ativador de contato, dando um resultado anormal para portadores da hemofilia A, enquanto o Tempo de Protrombina(TP) responsável pela análise da via extrínseca estará sem alteração (MELO e ARAUJO, 2016)

No diagnóstico laboratorial a finalidade é analisar o tempo de sangramento, a contagem de plaquetas e o tempo de protrombinas normais, pois através destes testes somados a dosagem dos fatores VIII e IX, tem-se a certeza de qual coagulopatia estamos analisando e a diferenciação é fundamental para o tratamento certo (VERRASTRO *et al* 2010)

Tratamentos e profilaxia

O tratamento é habitualmente realizado em centros com equipes multiprofissionais capacitadas e com treinamento adequado para o manejo destes pacientes. Pode ser terapia de reposição, preventiva ou o tratamento das complicações (VILLAÇA et al, 2012).

Pelo método de reposição de concentrado de fatores de coagulação podem ser feitos de duas formas, pelo uso de plasma humano (hemoderivado) o que nos dias atuais é muito usado e bastante seguro, devido ao avanço nesta área e pela possibilidade de se diagnosticar e neutralizar vírus presentes no sangue do doador e também por concentrados recombinantes, desenvolvidos por biologia molecular, esses concentrados são altamente purificados (LORENZATO *et al*, 2015)

O tratamento com concentrados recombinantes pode gerar uma resposta do sistema imunológico, onde o organismo reconhece essa proteína exógena como um antígeno e



desenvolve uma resposta imune humoral em cerca de 25% dos pacientes tratados com esse método (CHAVES E RODRIGUES, 2008).

Alguns fármacos como o acetato de desmopressina podem ser utilizados em pacientes com hemofilia A leve e como profilaxia pré-cirúrgica em pacientes com hemofilia moderada, além dos antifibrinolíticos que auxiliam na não disjunção do coágulo sanguíneo pela plasmina (LORENZATO *et al*, 2015)

O tratamento também pode ser profilático ou preventivo como descrito na tabela 2.

Tabela 2. Profilaxia em pacientes hemofílicos

Tipo de Profilaxia	Forma de reposição
Continua	Reposição de Fator recombinante quando há evidencia clinica de sangramento
Primaria	Reposição continua iniciada antes dos 3 anos de vida ou após a primeira hemartroses
Secundaria	Reposição continua iniciada após a segunda hemartroses e antes de alteração osteocondral
Terciaria	Reposição continua iniciada após evidencia de alteração osteocondral
Periódica	Quando utiliza-se o tratamento por um período inferior a 45 semanas

Fonte: Adaptado de *Blanchette 2014*

Além disso, a terapia genica é promissora para o tratamento da hemofilia A, pois a estrutura do gene e a função do respectivo fator já são bem descritas. Essa terapia permitiria que as células não funcionais dos fatores de coagulação sejam induzidas a produzir o fator ao qual elas carecem (MARTINS, 2014).

Essa terapia já gerou frutos, devido a estudos sobre a imunogenicidade do fator VIII, descobriu-se que uma forma de diminuir a resposta do sistema imunológico contra o fator recombinante era alterar sua composição estrutural (LACROIX-DESMAZES, 2015)

Este ano um novo medicamento foi aceito pela ANVISA(Agencia Nacional de Vigilância Sanitária) o ZONOVATE, o qual possui um ativador do fator coagulante VIII. Ele pode ser usado por todas as faixas etárias e é um medicamento biológico, ou seja, foi produzido por células vivas e não por substancias químicas sintéticas(ANVISA, 2017)



CONCLUSÃO

A Hemofilia A é uma doença que, apesar de largamente estudada, ainda envolve muitos mecanismos complexos de serem entendidos, o que atrapalha o diagnóstico preciso dessa coagulopatia. As pesquisas trazem cada vez mais o entendimento a cerca dos agentes responsáveis pela hemofilia A como a baixa produção do Fator VIII, suas características hereditárias e genéticas e suas novas formas de diagnóstico e tratamento. Atualmente um portador dessa doença pode viver normalmente desde que siga um tratamento correto.

REFERENCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/noticias>> acesso em: 30 de setembro de 2017

BLANCHETTE, V. S. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014.

CHAVES; DANIEL G.; RODRIGUES CIBELE V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia**. 2008.

FERREIRA, CLÁUDIA N.; SOUSA, MARINEZ DE O.; SANT'ANA, LUCI M. D.; CARVALHO, MARIA DAS G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Rev Bras Hematol Hemoter.**;32(5):416-421,2010.

FRANCO, RENDRIK F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina*, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001.

FUJIMOTO DENYS E.; DALDEGAN MARGARETTE B.; FERNANDES MÔNICA H. C. DE OLIVEIRA; VASCONCELOS ROSA A.; ANTUNES SANDRA V.; REZENDE SUELY M.; THOMAS SYLVIA. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**. Ministério da saúde, secretaria de atenção a saúde, departamento de atenção especializada, p.39, 2005.

GOODEVE A.C., PEAKE I.R. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. **Semin Thromb Hemost.**; 29(1):23-30. 2003.

JUNQUEIRA, PEDRO C.; HAMERSCHLAK, NELSON; RESONBLIT, JACOB. *Hemoterapia Clínica*. São Paulo, Roca, 2009

LACROIX-DESMAZES, SÉBASTIEN. Immunogenic potential of factor VIII. **Blood Transfus**; 13 Suppl 4, 2015.



LORENZATO, CLÁUDIA S; OZELO, MARGARETH C; VILLAÇA, PAULA R. **Manual da hemofilia**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.

MANNUCCI P.M, TUDDENHAM E.G.D. The hemophilias: from royal genes to gene therapy. **The New England Journal of Medicine**, Vol. 344, No. 23 June 7, 2001

MARTINS, ALESSANDRA G. P. Hemofilia entenda a doença que compromete a coagulação do sangue. Universidade federal do paraná, 2014.

VILLAÇA, PAULA R.; CARNEIRO JORGE D. A.; D'AMICO ELBIO A.; OKAZAKI ERICA. **Tratado de hematologia**, capítulo 66, 2012.

MATOS, RONALDO; MAGALHÃES, SÉRGIO RICARDO. Doença de Von Willebrand, **Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 1, n. 2, , p. 17-20, 2011.

PIO, SIMONE FERREIRA; OLIVEIRA, GUILHERME C. DE; REZENDE SUELY M.. As bases moleculares da hemofilia A. **Rev Assoc Med Bras**; 55(2): 213-9, 2009.

SOPHIA, M. Hemofilia – parte II. [S. l.]: **Portal da Cromoterapia**, 2010. Disponível em: <http://www.artecor.com.br/blog/artigos> acesso em 30 de setembro de 2017.

VERRASTRO, THEREZINHA; LORENZI, THEREZINHA F.; NETO, SILVANO W. Hematologia e Hemoterapia, Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clinica. São Paulo, Editora Atheneu, 2010.

WHITE, GILBERT C.; SHOEMAKER, CHARLES B. Blood. **The journal of American society of hematology**, Vol 73, No 1 (January), pp 1-12, 1989:

MELO, HELDER TEIXEIRA; ARAÚJO, JOÃO PAULO BACCARA. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.