

Fatores associados ao desenvolvimento de anticorpos do tipo inibidores em pacientes com hemofilia

Factors associated with the development of inhibitor-like antibodies in patients with hemophilia

DOI:10.34117/bjdv6n12-281

Recebimento dos originais:08/11/2020

Aceitação para publicação:13/12/2020

Thayse Barbosa dos Santos Melo

Graduanda de Biomedicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário / Wyden (UNIFAVIP)

Endereço :Rua Pedro de assis Aragão N° 57 Malaquias cardoso Santa Cruz do Capibaribe, PE

E-mail:thayse_bahia@hotmail.com

Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza

Doutora em Bioquímica e Fisiologia

Instituição de atuação atual: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)/ Centro Universitário / Wyden (UNIFAVIP)

Endereço completo: Rua Bento de farias N°34, B. São Francisco, Caruaru, PE

E-mail. pamella.souza@unifavip.edu.br

Natalia Milena da Silva

Mestrado em andamento em Inovação Terapêutica

Instituição de atuação atual: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço completo: Avenida Professor Artur de Sá N° 140, ap 504 bloco A Cidade universitária, Recife, PE

E-mail:nataliamillena18@outlook.com

RESUMO

Introdução: A hemofilia é uma doença de origem genética, afeta o processo de coagulação sanguínea, pela ausência do fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B), por ser decorrente de alterações nos genes codificantes localizados no cromossomo X, as hemofilias acometem principalmente homens. Além das manifestações clínicas da própria doença, os pacientes enfrentam outro desafio, o desenvolvimento de anticorpos inibidores que dificultam o processo terapêutico. Objetivo: Verificar quais as principais características das hemofilias e como ocorre o desenvolvimento de anticorpos inibidores. Metodologia: Os dados foram coletados a partir das bases científicas online: SciELO, EBSCO, MEDLINE e Periódicos CAPES. Os descritores utilizados para esse levantamento foram: hemofilia A hemofilia B, anticorpos e coagulação sanguínea. Como critérios de inclusão foram selecionados 35 artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020, no idioma inglês e português. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão, não foram utilizados para a construção do artigo. Resultado: a principal complicação que os pacientes acometidos sofrem é o desenvolvimento de anticorpos do tipo inibidores, eles correspondem a aloanticorpos policlonais que neutralizam a

atividade dos fatores VIII ou IX da coagulação. Conclusão: a incidência cumulativa de inibidores varia de 20% a 30% entre os pacientes com hemofilia A, de 1% a 5% entre pacientes com hemofilia B. Apesar desses anticorpos do tipo inibidores serem ainda desafios para a medicina transfusional, a imunotolerância (IT) é uma alternativa bem eficaz para esses casos, já que os pacientes tratados com essa técnica apresentam uma resposta satisfatória.

Palavras-chave: Hemofilia A, Hemofilia B, Anticorpos, Coagulação sanguínea.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia is a disease of genetic origin, affects the blood clotting process, due to the absence of factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B), due to changes in the coding genes, I do not receive X chromosome, as hemophilia affects mainly men. In addition to the clinical manifestations of the disease itself, patients face another challenge, the development of inhibitors that hinder the therapeutic process. **Objective:** To verify the main characteristics of hemophilia and how the development of inhibitory antibodies occurs. **Methodology:** Data were collected from online scientific bases: SciELO, EBSCO, MEDLINE and CAPES journals. The descriptors used for this survey were: hemophilia A hemophilia B, antibodies and blood clotting. As inclusion criteria, 35 articles published between 2010 and 2020, in English and Portuguese, were selected. Articles that did not meet the inclusion criteria were not used for the construction of the article. **Result:** the main complication that affected patients suffer is the development of antibodies of the inhibitor type, they correspond to polyclonal alloantibodies that neutralize the activity of factors VIII or IX of coagulation. **Conclusion:** the cumulative incidence of inhibitors varies from 20% to 30% among patients with hemophilia A, from 1% to 5% among patients with hemophilia B. Although these inhibitor-type antibodies are still a challenge for transfusion medicine, immunotolerance (IT) is a very effective alternative for these cases, since patients treated with this technique have a satisfactory response.

Keywords: Hemophilia A, Hemophilia B, Antibodies, Blood coagulation.

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença rara hemorrágica e hereditária determinada pela falta de fatores de coagulação, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da ação coagulante do fator IX (hemofilia B) ou do fator VIII (hemofilia A). Dados do Relatório da Pesquisa Global Anual da Federação Mundial de Hemofilia (2017), apontam que cerca de 196 mil pessoas têm hemofilia, esses dados são de 116 países. O documento enfatiza que alguns países não enviaram os dados e que alguns não possuem dados sobre ocorrência de hemofilia, especialmente na África. A Índia é o país com mais casos de hemofilia, cerca de 18.000 portadores, em segundo lugar estão Estados Unidos e China, com 14.000 hemofílicos. Em 4º lugar temos o Brasil, cerca de 12.400 casos, sendo 36.1% portadores da forma mais grave¹.

Por ser classificada como uma doença genética ligada ao cromossomo X, a hemofilia acomete principalmente homens, visto que a presença de um cromossomo X anormal para a produção do fator

VIII ou IX determina a manifestação da doença. Já mulheres, por possuírem dois cromossomos X, mesmo um sendo anormal para a produção de um dos fatores, o outro cromossomo normal é capaz de produzir uma quantidade suficiente dos respectivos fatores de coagulação. Desse modo, homens com um alelo com mutação terão a doença, enquanto mulheres com um único alelo com mutação serão apenas portadoras, podendo transmitir o alelo anormal à sua prole, em cada gestação^{2,3}. A apresentação clínica das hemofilias A e B é similar, determinada por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outras cavidades ou tecidos. As articulações do joelho, cotovelo, coxofemoral, tornozelo e ombro são afetadas pela a hemartroses que é uma característica da hemofilia grave, já a hemofilia moderada se determina por sangramentos causados pequenos traumas, podendo causar hemorragias espontâneas, mas com uma menor inconstância³.

O Ministério da Saúde classificou a hemofilia em três estágios de gravidade, segundo as manifestações hemorrágicas e níveis plasmáticos do fator VIII ou fator IX, sendo determinada hemofilia leve, moderada ou grave. A hemofilia leve compreende sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos, cujos níveis plasmáticos do fator coagulante estão entre 5% a 40% do valor normal (70,0 a 150,0%). O estágio moderado engloba sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos, verificando-se níveis plasmáticos do fator coagulante entre 1% e 5%. Na hemofilia grave observam-se sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos), sendo notado nível plasmático do fator coagulante inferior a 1%⁴.

O diagnóstico de hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária. É importante lembrar que embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia. O tratamento deve ser realizado através dos Centros de Tratamento em Hemofilia (CTH) que geralmente são hospitais gerais de referência, localizados nas capitais brasileiras. Os CTH são encarregados pela assistência hematológica, diagnóstico e terapêutico, pela abordagem multidisciplinar que contém ortopedia, fisioterapia, e outras áreas^{1,2}.

O diagnóstico laboratorial da hemofilia baseia-se no resultado de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) prolongado e deficiência de um dos fatores de coagulação. Vale destacar que, a hemofilia não tem cura e a base do seu tratamento é a infusão do concentrado do fator deficiente, que pode ser de origem plasmática ou recombinante. Uma das complicações mais temíveis

dos pacientes com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores direcionados contra os fatores VIII ou IX infundidos (aloanticorpos), os quais comprometem o êxito do tratamento. O ensaio Nijmegen- Bethesda alterado é executado para verificar se há existência de aloanticorpos ou autoanticorpos, e quantifica unidades Bethesda (UB), quando Bethesda estiver em uma quantidade alta a quantidade de inibidores presentes no plasma também será alta. Neste caso, os pacientes acometidos passam a não responder a infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle⁵.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo descritivo e qualitativo, proposto por meio de uma revisão narrativa da literatura sobre o tema em questão, a fim de compreender de forma geral os aspectos clínicos e laboratoriais das hemofilias bem como o desenvolvimento de anticorpo do tipo inibidores.

Para tal, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais sobre hemofilia A, hemofilia B, anticorpos e coagulação sanguínea. E que estivessem dispostos em sua versão completa, gratuita, entre os anos de 2010 e 2020, no idioma inglês e português.

Foram utilizados como critérios de exclusão: não serem artigos científicos e não estarem de acordo com o tema, os artigos que não cumpriram esses critérios básicos, além dos que não foram publicados no período de publicação determinado que é de dez anos, compreendendo o período de tempo entre 2010 a 2020, nas línguas portuguesa e inglesa. Além disso, os artigos em duplicata também foram excluídos.

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, realizada nas bases de dados: *Scientific Electronic Library* (SciELO), EBSCO, MEDLINE e Periódicos CAPES. Já a construção dos resultados se deu após a seleção de 35 artigos que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão. Por fim o processamento dos dados foi realizado no Microsoft® Word versão 2016.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a coleta de dados foram analisadas 50 publicações. Dentre os tantos artigos analisados sobre desenvolvimento de anticorpos do tipo inibidores em pacientes com hemofilia mencionadas na literatura foi possível selecionar 35 artigos para a construção desse manuscrito, com o objetivo de direcionar ao tema central do estudo. O caminho percorrido para chegar a escolha dos artigos está detalhado na figura 1.

Figura 1: Roteiro para seleção dos artigos.

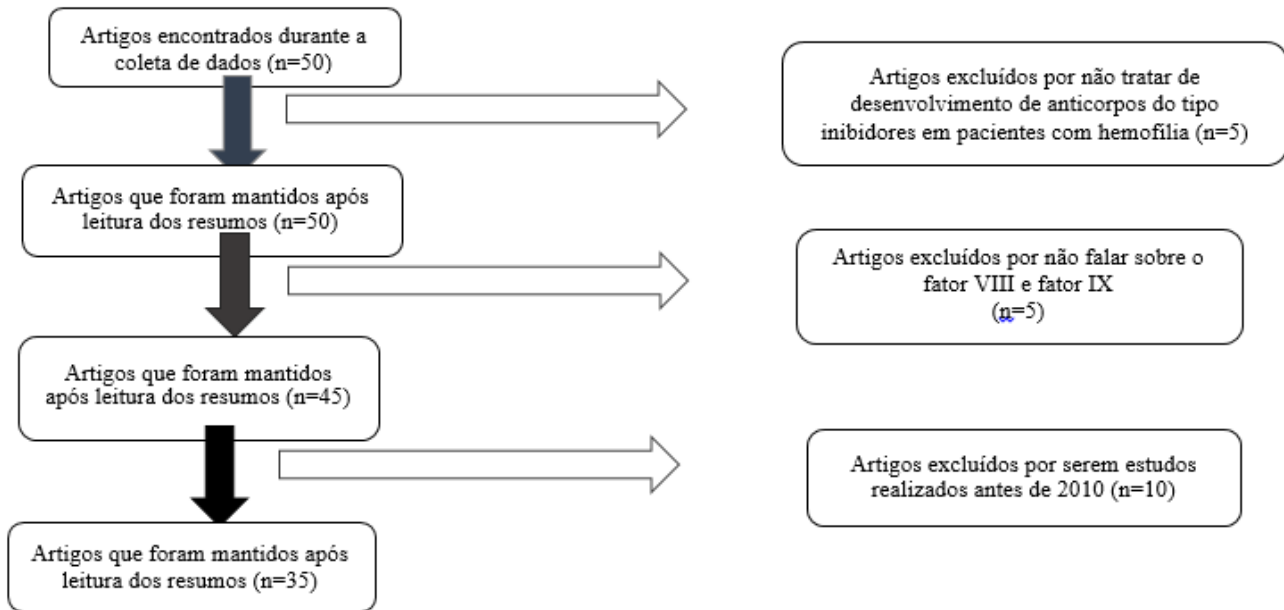


Tabela 1 - Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

Título do artigo	Autores	Intervenção estudada	Resultados	Recomendações/ Conclusões
O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde	SAYAGO;LO RENZO.2020/ SANTOS, 2018	O presente ensaio examina, a partir da perspectiva da Bioética Crítica, modelo teórico baseado na articulação da Teoria Crítica com os Estudos da Colonialidade.	Demonstrou-se um quadro marcado por extremas disparidades de acesso em nível tanto global quanto nacional, cujas causas estão diretamente relacionadas com a formação histórica de um sistema-mundo.	Para seu enfrentamento, concluiu-se pela necessidade de contínuas pressões sociais, estímulo a uma produção científica e regulação tecnológica.
Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos/ Diagnostico de hemofilia: A necessidade de informações e campanhas educacionais para os familiares de hemofílico	ALCÂNTAR A;2019 / DOS SANTOS; DE PAULA.2019	O presente estudo teve como objetivo geral analisar a maneira como os familiares de hemofílicos são informados sobre o diagnóstico de hemofilia.	Os estudos demonstraram as formas de tratamento encontradas recentes, e formas de diagnósticos.	Conclui-se a importância do diagnóstico precoce da hemofilia para seu tratamento e aconselhamento dos pais.

Qualidade de vida dos hemofílicos: Análise pós implantação do hemonúcleo e distribuição de fatores da coagulação.	SILVA, DOS SANTOS, / RIZKAL, 2020 DE SOUSA et al. 2020	Este estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de vida de hemofílicos, da região de Patos-PB.	O presente estudo se caracteriza como um estudo de campo e exploratório, com uma abordagem qualitativa realizado no âmbito do Hemonúcleo.	Conclui-se uma melhoria no atendimento aos paciente de hemofilia após a implantação do hemonúcleo.
Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba.	DE SOUSA, 2013	Esse trabalho teve como objetivo traçar o perfil epidemiológico dos pacientes hemofílicos cadastrados no Hemocentro de João Pessoa-PB.	A partir dos resultados obtidos, observou-se que o perfil clínico e sócio demográfico dos pacientes que foram atendidos, se caracterizaram pela maior prevalência de Hemofilia do tipo A.	Conclui-se então que a necessidade de conscientizar os pacientes portadores de hemofilia sobre a importância de revisões periódicas, para evitar procedimentos mais invasivos.
Hemofilias: uma abordagem atualizada/ Avaliação da Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na Fundação Hemominas	COSTA, 2015/ SILVA, 2015/ CALEFI, 2019 et al.	Este artigo tem como objetivo trazer informações mais recentes sobre hemofilia.	Resultando em apresentar os conceitos propostos atualmente pela comunidade científica no que concerne à abordagem da Hemofilia, desde o seu diagnóstico até às complicações do seu tratamento.	Concluindo-se por último, sempre que possível, obteve-se a versão completa dos artigos cujo resumo demonstrou conter informação pertinente no âmbito da abordagem clínica das Hemofilias
Tratado de hematologia/ Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos.	ZAGO; FALCAO; PASQUINI 2013/BRASIL.M inistério da Saúde. 2013/SILVER THORN; 2010/HALL.2 011/ Ministério da Saúde 2015 et al,	O tratado surgiu como processo ciência e da medicina, bem como da própria <u>evoluç</u> evolução estrutural da especialidade.	A proposta central do Tratado de Hematologia mantém-se a mesma, ou seja, todo didático possível objetivando transmitir a experiência brasileira no que diz respeito aos aspectos científicos.	Neste sentido, tal como na edição anterior, foi preservado o foco na prática médica, procurando facilitar ao interessado a busca da informação sintética, dirigida aos sinais, sintomas.

Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A.	SOUZA; /CHAVES. 2011 /PREZOTTI,2 016 / DA CONCEIÇÃO / CASSETTE, 2010 et al.	Esta revisão aborda os conceitos pertinentes e cobre os seguintes aspectos farmacogenéticos do desenvolvimento de anticorpos inibidores.	O resultado foi encontrar os tipos de anticorpos, mecanismos de inibição, diagnóstico, fatores genéticos e não-genéticos de risco, alternativas de tratamento e de intervenção.	Concluimos que a complicação mais séria da terapia de reposição do fator VIII (FVIII) nos pacientes com Hemofilia A é o desenvolvimento de autoanticorpos ou autoanticorpos inibidores.
--	---	--	---	---

Características Gerais das Hemofilias

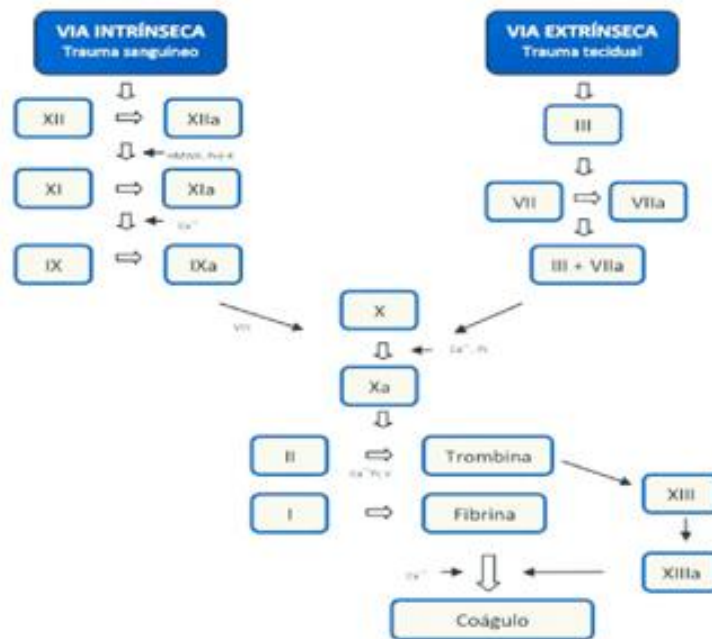
Avaliação comparativa entre os novos métodos e os métodos tradicionais de diagnósticos laboratoriais para as hemofilias: revisão integrativa.	RODRIGUES, 2018/ MONTALVA O,2014/ MONTALVA O, 2019 et al,	Este estudo buscou avaliar os métodos atuais e os novos métodos de diagnóstico laboratoriais em fase de testes para detecção e acompanhamento dos pacientes com hemofilia.	Com essas novas técnicas será possível, com maior especificidade, a quantificação do fator VIII, identificação e diferenciação de anticorpos inibidores de anticorpos não inibidores; análise dos genes FVIII, FIX	Conclui-se que mutações conhecidas ou novas através do Sequenciamento de Nova Geração, podendo esses resultados serem correlacionados com outros testes para melhor definição dos fenótipos clínicos da doença.
Grave, para hemofilia, Portaria N° 364/Implantação dos protocolos de profilaxias e imunotolerância para a hemofilia no Estado do Tocantins	JÚNIOR;2014 / SILINGOWS CHI, 2015	Tratamento profilático de crianças acometidas por hemofilia A e B graves, com doses escalonadas do fator de coagulação deficiente, para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica.	A profilaxia primária vem sendo utilizada em países desenvolvidos desde a década de 60. Não existe consenso na literatura com relação a alguns aspectos do tratamento, e, por isso, diferentes esquemas são utilizados.	Os riscos da profilaxia primária são os mesmos do tratamento sob demanda já ofertado aos pacientes com hemofilia.

Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes bypassing disponíveis no SUS para tratamento das coagulopatias/	RODRIGUES, /RELATOR, 2015	Este estudo é importante para se ampliar o conhecimento em base epidemiológica dos pacientes que utilizaram agentes bypassing possibilitando o aprimoramento da assistência prestada.	Resultados: o perfil de utilização dos agentes bypassing é representado pelos pacientes na faixa etária até 29 anos (69,5%), ensino fundamental incompleto (23,8%), sexo masculino (83,8%), raça branca (43,6%), residentes na região sudeste (48,9%), com Hemofilia A (63%).	Embora tenha sido evidenciado a utilização off-label, o perfil delineado está de acordo com os achados da literatura sobre os fatores associados ao desenvolvimento de inibidores, principal indicação de uso de agentes bypassing, e com as recomendações do Ministério da Saúde.
Polimorfismos em genes envolvidos na regulação do sistema imune e o risco de desenvolvimento de	ROSSET, 2010/ Pezeshkpoor, B.,2013/ VERBRUGG EN, B..2011 et	O objetivo deste estudo é avaliar se polimorfismos em genes envolvidos na regulação do sistema imune podem conferir suscetibilidade ao	Foi avaliada a distribuição dos polimorfismos de inserção/deleção de 14pb (rs1704) e do SNP +3142C/G (rs1063320) no gene HLA-G e do SNP	Considerando somente os pacientes que possuem as inversões dos introns 1 e 22, nenhum dos polimorfismos influenciou o desenvolvimento de
inibidores em hemofílicos A grave	al / MILLER, 2013	desenvolvimento de inibidores no tratamento de pacientes com hemofilia A grave.	C1858T (rs2476601) no gene PTPN22, que têm sido amplamente relacionados com doenças autoimunes e outras patologias	inibidores. Ainda, não houve interação entre as variantes genéticas e a presença de inversões no desenvolvimento de inibidores.
Projeto de intervenção para redução dos casos em comunicantes de hepatite B	OLIVEIRA,20 17	Este estudo teve como objetivo a elaboração e execução de um projeto de intervenção para redução dos casos em comunicantes de Hepatite B.	Trata-se de uma pesquisas realizadas na área da vigilância epidemiológica no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde ficou evidente que se precisa elaborar um projeto de intervenção para redução dos casos em comunicantes de Hepatite B.	Considera-se que este Projeto de Intervenção terá grande utilidade na abordagem dos problemas de saúde, permitindo promover importantes espaços de discussões temáticas voltadas para a promoção da saúde e para prevenção de Hepatite B.

Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na fundação Hemominas – Minas Gerais, Brasil.	Silva TPS, 2015/MILOS, 2014	O presente trabalho, de delineamento transversal, teve por objetivo avaliar a QVRS e seus fatores associados em pacientes hemofílicos adultos (18 anos e mais), atendidos em oito das 21 unidades da Fundação Hemominas (FH).	Foram abordados todos os pacientes que compareceram aos ambulatórios, no período de coleta de dados (agosto/2011 a julho/2012), totalizando 175 participantes, 147 com hemofilia A e 28 com hemofilia B.	Pacientes com hemofilia do tipo B têm mais chance de reportar pior QVRS no domínio “Autopercepção”. Os resultados observados podem subsidiar o desenvolvimento de programas que atendam especificamente os grupos mais vulneráveis.
---	-----------------------------	---	--	---

Os danos teciduais costumam ocorrer durante toda a vida, desde a infância até a idade senil, nesses momentos o organismo conta com uma série de reações a fim de conter possíveis sangramentos, mas nem sempre esse mecanismo funciona da forma adequada e então os indivíduos encontram-se diante de distúrbios da coagulação. A coagulação explicada pelo modelo da cascata ocorre por meio da ativação de diversas substâncias classificadas como fatores de coagulação e se divide em duas vias, como pode ser observado na figura 2. Entretanto, quando ocorre alguma perturbação da hemostasia, ocorrem os chamados distúrbios da coagulação sanguínea, diversos distúrbios da coagulação são conhecidos e bem elucidados pela ciência, entre eles pode-se citar a doença de Von Willebrand e as hemofilias^{5,7}.

Figura 02: Cascata da coagulação.



Legenda: XII-Fator de Hageman; a-ativado; HMWK-Fator de Fitzgerald; Pré-K-Fator de Fletcher; XI-Antecedente de tromboplastina plasmática; Ca ++ - cálcio; IX-Componente de tromboplastina plasmática; VIII-Fator anti-hemofílico; III-Fator Tecidual; VII- Proconvertina; PL-Fosfolipídios plaquetários; X-Fator de Stuart Prower; II-protrombina; V-Fator lábil; I-Fibrinogênio; XIII-Fator estabilizador da fibrina.
 Fonte: Guyton e Hall, 2011; Silverthorn et al., 2010.

A hemofilia é um dos distúrbios relativamente mais frequente quando comparados a outros tipos de alterações da coagulação, por estar ligado ao cromossomo X, é frequente entre os homens e os seus sinais e sintomas podem variar de leves a graves a depender do tipo de alteração genética presente em cada caso. As manifestações clínicas de acordo com cada quadro da doença são: a) leve: não ocorrem sangramentos/hemorragias espontâneas, apenas quando ocorre algum tipo de trauma maior como por exemplo, cirurgias; b) moderada: os sangramentos ocorrem quando há algum trauma de menor grau; c) grave: ocorre sangramentos espontâneos ou em traumas mais leves, como um pequeno corte^{6,8,9}.

É importante esclarecer que os sinais e sintomas são os mesmos tanto para a hemofilia A quanto para a B. Quando diante dos casos mais severos, ocorre um padrão de hemorragia que é muito característico: a hemartrose. Esta é, portanto, um tipo de sinal hemorrágico ligado as articulações, por isso pode ser encontrado em diferentes locais, sendo mais facilmente encontradas nos joelhos, tornozelos e cotovelos, porém pode ocorrer em qualquer articulação e de forma silenciosa durante o sono, mas também pode ser provocada. Os pacientes geralmente só percebem esses sangramentos diante da dor, da diminuição da mobilidade e do aumento da temperatura local. Os danos ocasionados

as articulações se dão por mecanismos diferentes, são eles: inflamação, estiramento mecânico da articulação e danos tóxicos resultantes do acúmulo de ferro ^{7,10,12}.

Classificação Genética das Hemofilias

As hemofilias são classificadas de acordo com a sua etiologia em A e B, dependendo de qual fator de coagulação estiver ausente. Na hemofilia A, o fator ausente é o VIII e a maioria das alterações são provocadas por uma mutação que costuma ser recorrente, na qual ocorre a inversão de uma sequência que contém o íntron 22 no cromossomo X. Essa mutação está relacionada ao desenvolvimento do fenótipo 23 severo, essa por sua vez, corresponde a cerca de 45% a 50% dos casos. Contudo, outro tipo de inversão é conhecido e representa de 2% a 5% dos casos de um quadro também grave, essa mutação ocorre no íntron 1. Existem diversas mutações que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento desse tipo de hemofilia, entre elas os *splicings*, as inserções e/ou as deleções ^{8,11}.

Já na hemofilia B, o fator ausente é o IX, nela as mutações são do tipo pontuais e aparecem em mais de 90% dos casos, devido a elevada taxa de recombinação do gene, é importante dizer que mutações recorrentes não são comuns. No caso das mutações *missense* (ocorre a mudança do nucleotídeo, com consequente produção de um aminoácido diferente), há uma predominância (75%), mas outros mecanismos como alterações que levam a produção de um *stop códon* (*nonsense*), *splicings*, inserções ou deleções também podem causar a hemofilia B. Essas alterações genéticas podem auxiliar na compreensão do quadro clínico do paciente, porém faz-se necessário um estudo aprofundado por parte dos profissionais de saúde ^{7,13}.

Costa (2015), destaca ainda que quando diante da hemofilia B, é interessante investigar se o caso não se trata da hemofilia B de Leyden, onde os níveis do fator IX aumentam gradativamente de menos de 5% ao nascimento até mais de 30% após a adolescência, nela o paciente pode apresentar hemorragias durante a infância, mas que na puberdade isso pode retroceder, podendo conduzir a um falso diagnóstico ou a interrupção do tratamento por parte dos envolvidos.

Principais Formas de Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da hemofilia começa a ser traçado a partir do histórico familiar, pois este fator é primordial para o seu desenvolvimento. Mas quando isso não é possível se dá em outros dois momentos: i) quando as manifestações clínicas começam a aparecer; ii) quando o paciente encontra resultados laboratoriais alterados para os testes que avaliam a coagulação. O médico deverá iniciar a avaliação do paciente a partir das manifestações hemorrágicas presentes de menor a maior grau, citadas no tópico anterior. Em seguida, deve atentar para as anormalidades no tempo de coagulação sanguínea,

verificado laboratorialmente por contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e testes que avaliam a agregação plaquetária, como a agregometria^{7, 14, 15}.

Atualmente no Brasil, existem diversas formas de tratamento disponíveis gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), eles são classificados em: a) demanda, a fim de conter possíveis hemorragias com a introdução do fator necessário; b) imunotolerância (IT), com o objetivo de eliminar os inibidores desenvolvidos; c) profilaxia primária, para prevenir o surgimento de sangramentos em pacientes pediátricos com no máximo 3 anos de idade; d) profilaxia secundária, que possui o mesmo objetivo da primária, mas é um termo utilizado para definir a que é realizada em pacientes também crianças mas acima dos 4 anos de idade^{9, 16, 17}.

A principal forma de tratamento farmacológico para a hemofilia é a reposição do fator de coagulação danificado (o fator VIII presente na hemofilia A ou fator IX presente na hemofilia B). Os fatores podem ser gerados via segmentação do plasma (fator plasmático), podendo ser sintético (fator recombinante), que é bastante purificado, diminuindo o risco da existência de vírus como a Hepatite B, C e HIV. A substituição é realizada via intravenosa e pode ser feita por procura, ou seja, após episódio hemorrágico, ou administrado de forma profilática, que através do uso regular de concentrados de 17 fatores, objetiva conservar os níveis de fator suficientemente elevados, como forma de prevenir sangramentos, e é executado mesmo na ausência de processos hemorrágicos^{10, 18}.

Desenvolvimento de Anticorpos Inibidores pelos Pacientes com Hemofilia

Os inibidores correspondem a uma classe de anticorpos policlonais denominados de aloanticorpos, que possuem atividade neutralizadora dos fatores VIII ou IX da coagulação, o desenvolvimento desses anticorpos costuma ocorrer em pacientes politransfundidos. A incidência cumulativa de inibidores varia de 20% a 30% entre os pacientes com hemofilia A e de 1% a 5% entre pacientes com hemofilia B. Alguns pacientes com inibidor contra o fator IX desenvolvem anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando expostos ao fator IX. Atualmente, o desenvolvimento de inibidor é a maior complicação relacionada à hemofilia e ao seu tratamento, levando ao aumento da morbidade e a diminuição da qualidade de vida do paciente^{19, 22}.

Os inibidores se manifestam mais frequentemente em pessoas com hemofilia grave e normalmente após as primeiras infusões do fator deficiente, entre os primeiros 150 dias de exposição (DE) ao concentrado de fator ou em um tempo reduzido. O risco cumulativo para a evolução de inibidores nos primeiros 150 DE é de 20% –30%, sendo que, destes, 50% apresentam inibidores entre os primeiros 20 DE e 95% dentro dos 50 DE.^{20, 13}

Os inibidores também são especificados segundo o título de anticorpos circulante e a resposta antigênica, determinado com a informação do *Factor VIII and Factor IX Subcommittee* da *International Society of Thrombosis and Haemostasis*, deve-se conceituar uma menor resposta dos inibidores que conserva níveis persistentemente $\leq 5\text{UB/ml}$, independentemente do constante estímulo com infusão do condensado de fator deficiente, ao mesmo tempo que o termo inibidor com grande resposta deve ser usados para aqueles casos no qual a atividade inibitória seja $> 5\text{UB/ml}$, em algum instante da existência do inibidor. Isto ocorre pelo fato que os níveis de inibidores podem baixar na inexistência de estimulação antigênica, ou seja, na ausência da exposição ao fator deficiente. No entanto, uma vez acontecendo nova exposição, o paciente pode responder aumentando o título mais uma vez (reação anamnésica).^{12, 17, 21.}

O risco de se obter inibidor é, até certo ponto, definido por fatores genéticos, como o tipo de mutação associada à doença. Na hemofilia A, o risco se torna maior no caso das inversões (principalmente a do íntron 22), mutações sem sentido (nonsense) e altos defeitos moleculares no gene do fator VIII. Essas mutações existem principalmente associadas à quadros graves da doença. A assimilação do defeito genético (genotipagem) em hemofilia A, pode supor o risco do surgimento de um inibidor em cerca de 20% dos casos. Alguns tipos de mutações descobertas na hemofilia A, na forma leve, estão principalmente associados ao surgimento de inibidor, em particular as mutações com sentido invertido nos domínios A1–A2 (entre os resíduos 482–501) e na junção C1–C2 do fator VIII. Essas mutações estão relacionadas ao grande risco de inibidor em até 50%, possivelmente ocasionado por mudança conformacional da proteína^{11,24}

Na hemofilia B, embora o aparecimento de inibidores aconteça de forma rara, o risco refere-se à presença de alguns tipos de mutação, especialmente grandes deleções do gene do fator IX. Estas deleções são referentes ao acontecimento de reações anafiláticas após a infusão de produtos contendo fator IX. Na hemofilia B indica-se a realização da genotipagem logo depois o diagnóstico, visto que o pacientes com mais risco de desenvolver reações alérgicas graves podem ser descobertos precocemente^{12,23}

Além do mais, fatores não genéticos têm sido relacionados ao aparecimento de inibidores, tais como métodos de produção de concentrados de fatores, tipo de produto usado, unicidade x multiplicidade de produtos alterados infundidos, idade do paciente à primeira infusão de concentrado, uso intensivo no decorrer da cirurgia, entre outros. Até o atual momento, não existem provas científicas que evidenciem o papel de nenhum destes fatores no aparecimento de inibidores, embora um estudo

recente tenha comprovado maior risco de desenvolvimento de inibidor depois de um tratamento intensivo em pacientes com menos de 18 meses ^{14,25}.

O aparecimento de inibidor ao fator infundido pode ser associado por meio de alguns dados clínicos, tais como: Diminuição da resposta ou eficiência ao concentrado de fator infundido; aumento da predisposição ao sangramento ou incidências de episódios hemorrágicos de difícil controle; aumento da utilização de concentrado de fator. Os testes de triagem/dosagem de inibidor precisam, sempre que possível, ser executados quando os níveis plasmáticos de fator estiverem diminuídos, ou seja, de preferência, após pelo menos três dias da última infusão de concentrado ^{12, 14,22}.

O aumento dos níveis dos fatores pode mascarar a identificação do inibidor. Três técnicas são feitas para detecção de inibidor em pacientes com hemofilia: o teste de mistura, a pesquisa de inibidor e a quantificação de inibidor. Visto que, observada a presença de inibidor, uma segunda dosagem terá que ser realizada entre a 3–4 semanas da primeira, para comprovação do diagnóstico. O tratamento que melhor demonstrar uma boa resposta contra os inibidores em pacientes com hemofilia congênita, é a IT. Este tratamento, que em 80% dos casos mostra uma boa eficácia, é realizado por intermédio da infusão frequente (diária ou 2 a 3 vezes por semana) do fator deficiente, por semanas ou até anos ^{31,33}.

Tratamento contra os inibidores através da imunotolerância na hemofilia A

Os pacientes acometidos pela hemofilia A ao desenvolverem inibidores de alta resposta, passam a ter como tratamento secundário a IT, ela consiste na administração diária ou alternada do fator deficiente com o objetivo de dessensibilizar o paciente. Apesar de revolucionária, essa técnica foi utilizada pela primeira vez em meados da década de 1970, nesse primeiro momento foi administrado um concentrado do fator VIII e o complexo protrombínico para conter uma hemorragia de um paciente pediátrico que possuía títulos de inibidores de 500 UB/mL. O protocolo desse paciente foi a infusão dos fatores citados anteriormente duas vezes ao dia que resultou na alta do paciente com títulos de 40 UB/mL. ^{29,27}.

Ainda segundo Prezotti (2016), o tratamento se inicia com infusões frequentes do fator VIII por um longo período, no fim do tratamento o resultado esperado é a ausência de inibidores. No decorrer dessa terapia a eficiência do fator VIII aumenta e os títulos de anticorpos neutralizadores diminuem, culminando na redução das infusões ao nível de profilaxia ^{30,32}.

Existem diversos protocolos adotados nesse tipo de tratamento (Tabela 1), eles são adaptados a cada paciente a depender da necessidade de fator VIII, do número de doses e do uso de

imunomoduladores (substâncias que potencializam a resposta imune) já que nem todos fazem tal uso.

34,35

Tabela 2 – Protocolos utilizados na IT em pacientes com hemofilia A

Protocolo	Dose	Sucesso (%)	Definição Sucesso	Média pré-IT	Título Média/Tempo
Bonn	200-300 U/Kg/dia	73-87	Normal FVIII R/S	8,8 (<10)	15,0
Malmö	FVIII > 30%+ IM	80	Normal FVIII R/S	4,5 (<10)	1,3
Smith	200 U/Kg/dia	100	Normal FVIII R/S	2,9	5,0
Rocino	100 U/Kg/dia	80	Normal FVIII R/S	3,6	13,0
Kasper	50 u/Kg/dia	73	Normal FVIII R/S	0,7	3,0
Holanda	25 U/Kg/dia (3x/sem)	83	Título Inibidor < 2UB	2,5	12,0
Gruppo	100 U/Kg/dia + IM	63	Inibidor Negativo	2,5	24,0

Legenda: R/S, Recuperação/vida média; IM, imunomodulação; IT, imunotolerância; * semanas; U, unidades internacionais. A maior parte das informações relacionadas a fatores preditivos de resposta a IT é advinda da análise retrospectiva de registros de pacientes com inibidor que se submeteram a IT.

Fonte: DA CONCEIÇÃO, Maria Fátima. INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA PACIENTES COM HEMOFILIA AE INIBIDOR.

4 CONCLUSÃO

Os anticorpos inibidores são considerados ainda hoje desafios a serem superados pela medicina transfusional, mesmo com o sucesso da IT, existem questões que merecem destaque, como é o caso do diagnóstico genético que mesmo sendo importante, é pouco realizado devido ao custo e a necessidade de maior especialização por parte dos profissionais, ainda que diversos autores cite as características genéticas como determinantes para o desenvolvimento de tais anticorpos.

Além disso, os pacientes acometidos pela hemofilia B, ainda que desenvolvam de forma rara os inibidores, podem ser beneficiados pela IT, ainda que a literatura disponha quase que totalmente de protocolos voltados para hemofilia A. Uma alternativa é a adaptação dos protocolos existentes aos quadros de hemofilia B, já que em ambos os casos, ocorre a infusão de fatores de coagulação. Contudo, mesmo com essa semelhança, é necessário atentar para as características individuais de cada paciente.

Outro ponto a ser considerado é a necessidade de desenvolvimento de outras formas de tratamento, pois mesmo sendo uma técnica de sucesso, a IT pode não ser eficaz em todos os casos devido a variabilidade genética e imunológica presente em cada paciente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, que me deu força para concluir esta etapa de minha vida, gostaria de agradecer a minha família. Especialmente aos meus pais, eu devo a vida e todas as oportunidades que nela tive, eles que me incentivaram e inspiraram através de gestos e palavras a

superar todas as dificuldades e que espero um dia poder lhes retribuir, agradeço também minhas filhas que são minhas motivações diárias.

REFERÊNCIAS

- ¹ SAYAGO, Mariana; LORENZO, Cláudio. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. *Interface-Comunicação, Saúde, Educação*, v. 24, p. e180722, 2020.
- ² ALCÂNTARA, Ana Luiza Mendes. Hemofilia: fisiopatologia e tratamentos. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília 2019.
- ³ DOS SANTOS, Marcos Antonio; DE PAULA, Ercília Maria Angeli Teixeira. DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA: A NECESSIDADE DE INFORMAÇÕES E CAMPANHAS EDUCACIONAIS PARA OS FAMILIARES DE HEMOFÍLICOS. *Olhar de Professor*, v. 22, p. 1-14, 2019.
- ⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília: 2015.
- ⁵ SILVA, Júlio César Leite; DOS SANTOS, Geraldo Luís; DE SOUSA, Milena Nunes Alves. QUALIDADE DE VIDA DOS HEMOFÍLICOS: ANÁLISE PÓS IMPLANTAÇÃO DO HEMONÚCLEO E DISTRIBUIÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO. *Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR*, v. 13, n. 1, 2020.
- ⁶ DE SOUSA, Emerson Tavares et al. Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba. *Revista Odontológica do Brasil Central*, v. 22, n. 61, 2013.
- ⁷ COSTA, Patrícia Mendes da. Hemofilias: uma abordagem atualizada. 2015. Tese de Doutorado.
- ⁸ ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passeto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de hematologia. São Paulo: Editora Atheneu, p. 65-67, 2013.
- ⁹ SILVA, Tassila Patrícia Salomon et al. Avaliação da Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na Fundação Hemominas–Minas Gerais, Brasil. 2015. Tese de Doutorado.
- ¹⁰ CALEFI, Mariana Pereira Sayago Soares. O tratamento da hemofilia: acesso e exclusão na perspectiva da bioética crítica. 2019. 71 f. Dissertação (Mestrado em Bioética) - Universidade de Brasília, Brasília, 2019
- ¹¹ SOUZA, Thiago Barbosa et al. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 6, n. 1, p. 07-13, 2011.
- ¹² BRASIL. Ministério da Saúde. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: 2013.
- ¹³ CHAVES, Daniel Goncalves. Avaliações imunogenéticas do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. 2010.

- ¹⁴ CASSETTE, Amanda Cardoso de Oliveira Silveira. Avaliação de biomarcadores fenotípicos celulares e humorais na Hemofilia A. 2016. 93f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2016.
- ¹⁵ PREZOTTI, Alessandra Nunes Loureiro et al. Indução de imunotolerância em pacientes adultos com hemofilia A e inibidor. 2016.
- ¹⁶ DA CONCEIÇÃO, Maria Fátima. INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA PACIENTES COM HEMOFILIA AE INIBIDOR.
- ¹⁷ SILVERTHORN, Dee Unglaub et al. Human physiology: an integrated approach. San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings, 2010.
- ¹⁸ HALL, John E. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences, 2011.
- ¹⁹ RODRIGUES, Luiza de Marilac Leão et al. Avaliação comparativa entre os novos métodos e os métodos tradicionais de diagnósticos laboratoriais para as hemofílias: revisão integrativa. RBAC, v. 50, n. 2, p. 111-7, 2018.
- ²⁰ SILVA, Júlio César Leite; DOS SANTOS, Geraldo Luís; DE SOUSA, Milena Nunes Alves. QUALIDADE DE VIDA DOS HEMOFÍLICOS: ANÁLISE PÓS IMPLANTAÇÃO DO HEMONÚCLEO E DISTRIBUIÇÃO DE FATORES DA COAGULAÇÃO. Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR, v. 13, n. 1, 2020.
- ²¹ JÚNIOR, HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES; GRAVE, PARA HEMOFILIA. PORTARIA No-364, DE 6 DE MAIO DE 2014.
- ²² RIZKALLA, Jorge Antônio Braun. Distúrbios da coagulação. 2020.
- ²³ SILINGOWSKI, Edimar Teodoro Mourão. Implantação dos protocolos de profilaxias e imunotolerância para a hemofilia no Estado do Tocantins. 2015.
- ²⁴ SANTOS, Marcos Antonio dos. A invisibilidade dos hemofílicos nas escolas e na sociedade: o papel da educação social. 2018.
- ²⁵ MONTALVÃO, Silmara et al. Avaliação da resposta imune humoral em pacientes portadores de hemofilia A= Humoral immune response in hemophilia A. 2014.
- ²⁶ RODRIGUES, Silvia Helena Lacerda. Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes bypassingdisponibilizados no SUS para tratamento das coagulopatias, Brasil.
- ²⁷ MONTALVÃO, Silmara et al. Avaliação da resposta imune celular e humoral ao fator VIII da coagulação sanguínea em pacientes com hemofilia A e inibidor submetidos ao protocolo de indução de tolerância imunológica: Cellular and humoral immune response to factor VIII in patients with hemophilia A and inhibitor submitted to the protocol of induction of immune tolerance. 2019.

- ²⁸ RELATOR, Ministro. Relatório de Monitoramento Programa de Atenção aos Pacientes com Coagulopatias.
- ²⁹ ROSSET, Clévia. Polimorfismos em genes envolvidos na regulação do sistema imune e o risco de desenvolvimento de inibidores em hemofílicos A graves. 2010.
- ³⁰ OLIVEIRA, Eliandra Castro. PROJETO DE INTERVENÇÃO PARA REDUÇÃO DOS CASOS EM COMUNICANTES DE HEPATITE B. 2017.
- ³¹ Pezeshkpoor, B., et al. "Deep intronic 'mutations' cause hemophilia A: application of next generation sequencing in patients without detectable mutation in F 8 c DNA." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11.9 (2013): 1679-1687.
- ³² VERBRUGGEN, B. et al. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *Journal of thrombosis and haemostasis*, v. 9, n. 10, p. 2003-2008, 2011.
- ³³ Silva TPS. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na fundação HEMOMINAS – Minas Gerais, Brasil. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva, Área de concentração: Epidemiologia] -Centro de Pesquisas René Rachou, Belo Horizonte, 2015.
- ³⁴ MILOS, Marija et al. New quantitative aPTT waveform analysis and its application in laboratory management of haemophilia A patients. *Haemophilia*, v. 20, n. 6, p. 898-904, 2014.
- ³⁵ MILLER, Connie H. et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 11, n. 7, p. 1300-1309, 2013.