

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS SOBRE A HEMOFILIA ADQUIRIDA CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS ON ACQUIRED HEMOPHILIA

INSS: 2595-8704. DOI: 10.29327/2323543.22.1-15

Michelle Barbosa Dias ¹

RESUMO

A hemofilia adquirida (HA) é uma doença autoimune gerada a partir do desenvolvimento de autoanticorpos dirigidos principalmente contra o fator VIII:C. Frequentemente esse distúrbio surge de forma agressiva e abrupta e pode se tornar um grande risco para o paciente. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo discutir a AH enquanto condição grave e suas características diagnósticas e terapêuticas. O estudo se deu por meio de uma revisão da literatura narrativa, utilizando textos acadêmicos indexados em bancos de dados eletrônicos Scielo e Pubmed e publicados no período de 2018 a 2023. Foram selecionados 07 estudos para compor a presente produção textual, e vale salientar que, de forma geral, a maioria dos estudos disponíveis na literatura focavam principalmente na repercussão clínica e tratamento dos outros tipos de hemofilia que não a adquirida. Em relação à etiologia, destaca-se que a HA surge de forma idiopática em até 50% dos casos, enquanto que, nos demais, mostra-se associada a doenças autoimunes, neoplasias malignas e infecções. Além disso, a literatura sugere que testes hemostáticos básicos e a interpretação do quadro clínico em populações de risco já são suficientes para elaboração de um diagnóstico. Pacientes sem sangramento aparente, mas com aumento no tempo de tromboplastina parcial ativado, mesmo que seja um parâmetro isolado, devem ser melhor avaliados, pois este quadro pode indicar AH. O diagnóstico tardio e falta de conhecimento dos parâmetros clínicos da doença são aspectos que tornam a doença mais preocupante, gerando mais complicações e consequências.

PALAVRAS-CHAVES: Hemofilia; Doenças Autoimunes; Hemofilia Adquirida.

ABSTRACT

Acquired hemophilia (AH) is an autoimmune disease generated from the development of autoantibodies directed mainly against factor VIII:C. Often this disorder appears aggressively and abruptly and can become a major risk for the patient. In this context, the present study aimed to discuss AH as a serious condition and its diagnostic and therapeutic characteristics. The study was carried out through a review of the narrative literature, using academic texts indexed in electronic databases Scielo and Pubmed and published from 2018 to 2023. Seven studies were selected to compose the present textual production, and it is worth noting that, in general, most studies available in the literature focused mainly on the clinical repercussions and treatment of other types of hemophilia other than acquired hemophilia. Regarding the etiology, it should be noted that AH appears idiopathically in up to 50% of cases, while in the others, it is associated with autoimmune diseases, malignant neoplasms and infections. In addition, the literature suggests that basic hemostatic tests and the interpretation of the clinical picture in populations at risk are already sufficient for making a diagnosis. Patients without apparent bleeding, but with an increase in activated partial thromboplastin time, even if it is an isolated parameter, should be better evaluated, as this condition may indicate AH. Late diagnosis and lack of knowledge of the clinical parameters of the disease are aspects that make the disease more worrying, generating more complications and consequences.

KEYWORDS: Hemophilia; Autoimmune Diseases; Acquired Hemophilia A.

¹ Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. E-MAIL: michellebd2@hotmail.com. CURRÍCULO LATTES: lattes.cnpq.br/3151944436986269.

INTRODUÇÃO

A hemofilia adquirida (HA) é uma doença autoimune resultante do desenvolvimento de autoanticorpos dirigidos principalmente contra o fator VIII:C. A doença tem o potencial de gerar quadros hemorrágicos com alto risco de morbidade e mortalidade. De forma idiopática, ocorre a produção descontrolada de autoanticorpos, do tipo IgG, capazes de neutralizar o efeito do FVIII. Dessa forma, enquanto que na hemofilia A hereditária, o anticorpo neutralizador (inibidor) é um aloanticorpo anti-FVIII induzido pelo fator aplicado, na HA o autoanticorpo aparece sem exposição ao referido fator (COLLINS et al., 2013; OLDENBURG; ZEITLER; PAVLOVA, 2020).

Pacientes hemofílicos podem apresentar quadros de sangramento que podem acontecer em todo o corpo, sendo os principais locais as articulações e os músculos esqueléticos. Outros aspectos da sintomatologia incluem limitação na movimentação motora e artralgia, dependendo da categoria do paciente. Existem preocupações quanto a ocorrência de traumas, mesmo que pequenos, pois podem ocasionar sangramento espontâneo ou hematomas, também devido à dificuldade da coagulação, causando sangramento por tempo prolongado (RIBEIRO et al., 2021).

As apresentações clínicas demonstram típicas equimoses extensas, sangramento de mucosa ou mesmo sangramento interno, e cabe salientar que a AH pode surgir abruptamente na maioria dos casos, acometendo de forma agressiva pacientes previamente saudáveis sem histórico de sangramentos. Os critérios paraclínicos para diagnóstico podem incluir prolongamento isolado do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o qual não é corrigido quando misturado com plasma normal. Os pacientes demonstram um TTPa prolongado, isolado e inexplicável. O diagnóstico pode ser fortalecido quando o paciente apresenta alguma doença autoimune, câncer, idade acima de 60 anos, gravidez ou puerpério.

Cabe destacar que outros testes hemostáticos como contagem de plaquetas, tempo de protrombina, fibrinogênio e tempo de trombina geralmente são normais (HUTH-KÜHNE et al., 2009).

Estudos mostram que também há uma necessidade de avaliar a qualidade de vida dos pacientes, relacionada ao convívio com esta patologia. Avaliar a qualidade de vida pode ajudar na individualização e atenção à saúde ao considerar a subjetividade desses pacientes, mostrando resultados tão importantes quanto a morbimortalidade, quando se quer discutir doenças crônicas (BEZERRA et al., 2022).

As terapias disponíveis buscam prevenir ou intervir após os quadros de hemorragia. Uma das alternativas mais eficazes que existem consiste na substituição com derivados plasmáticos ou alternativos recombinantes modificados. Com o tempo de uso, a produção de anticorpos inibitórios contra o fator de coagulação administrado deve ser levada em consideração para evitar complicações e intervenções cirúrgicas, as quais, quando necessárias, devem ser realizadas em centros de referência diante da reposição do fator em questão (COLOMBO & ZANUSSO, 2013).

Diante da importância de se estudar uma condição que pode se tornar tão grave de forma abrupta, e muitas vezes com características iniciais silenciosas, advoga-se a realização deste estudo a fim de se contribuir com novas informações sobre a AH. Nessas perspectivas, o objetivo deste estudo é discutir a AH enquanto condição grave e suas características terapêuticas.

METODOLOGIA

O estudo desenvolvido trata de uma revisão de literatura, do tipo narrativa. A pesquisa foi desenvolvida através de busca de artigos científicos e/ou periódicos indexados em banco de dados eletrônicos e gratuitos.

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de bases consideradas de grande relevância para o

assunto abordado. As buscas foram oriundas de fonte como *Scielo* e *Pubmed*. A coleta de dados foi realizada da seguinte forma: os descritores (Decs) no *Scielo* foram “hemofilia” e “doença autoimune”, já o termo *mesh* utilizado no *Pubmed* foi “*acquired hemofilia*”.

Os idiomas escolhidos foram: língua portuguesa, inglesa e espanhola e o período selecionado foi de 2018 a 2023. Recorreu-se à leitura do título, do resumo do estudo e do tipo de publicação. Numa segunda fase, com recurso à consulta do título, do resumo e se necessário ao texto integral, sendo excluídos os estudos que não abordavam o tema proposto.

A seleção dos artigos obedeceu aos seguintes critérios de elegibilidade: artigos que tratassem sobre os aspectos clínicos e terapêuticos da hemofilia adquirida, assim como títulos que demonstrassem relação e objetivos afins com a temática abordada na presente revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos que se distanciassem do tema, estudo pilotos, testes que não fossem com seres humanos, estudos preliminares.

Foram selecionados 07 estudos que atenderam aos critérios e inclusão. Realizou-se gradativamente a análise dos trabalhos e fichamento dos trechos importantes, de maneira a se estabelecer uma total apreensão dos conteúdos necessários para a construção do texto final.

Foi utilizada a análise de conteúdo, cujo percurso acompanhou as seguintes fases: leitura exploratória, leitura seletiva, leitura analítica e leitura interpretativa, para obter uma crítica, mesmo que breve, da literatura, citando os autores pesquisados, com respectiva avaliação e discussão de suas obras, tendo como foco o tema abordado.

Após a seleção dos estudos, procedeu-se à avaliação da qualidade metodológica dos mesmos. E, enfim, foi realizada a escrita da revisão de literatura, buscando estimar as considerações importantes. Para complementação da discussão ao longo da pesquisa realizou-se inserção de recursos de origem bibliográfica em livros da área.

Dos materiais que foram selecionados para compor o estudo, foram lidos inicialmente os resumos e posteriormente os textos completos. Mediante uma análise primária dos textos incluídos na pesquisa, foram excluídos artigos incompletos, pagos, repetidos, relatos de casos, experimentos animais, idiomas e/ou período não especificado na metodologia e que não tratassem da temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 07 estudos para compor a presente produção textual, e vale salientar que, de forma geral, a maioria dos estudos disponíveis na literatura focavam principalmente na repercussão clínica e tratamento dos outros tipos de hemofilia que não a adquirida. Portanto, sugere-se mais estudos que possam abranger a temática “hemofilia adquirida”. No *Scielo*, quando utilizados os termos (hemofilia) AND (doença autoimune) resultou em apenas um estudo datado de 2009. O descritor “hemofilia” mostrou uma quantidade maior de estudos (n=49).

No *Pubmed*, de 2018 a 2023 foram encontrados 503 estudos com o uso do termo “*acquired hemophilia A*”, sendo a maioria destes estudos de revisão. Ao final foram incluídos 07 artigos após a instituição dos critérios de elegibilidade.

Em relação à etiologia, destaca-se que a HA surge de forma idiopática em até 50% dos casos, enquanto que, nos demais, mostra-se associada a doenças autoimunes, neoplasias malignas e infecções. Já foram relatados na literatura casos de HA após a vacinação contra Covid-19 e/ou sua infecção. A determinação dos níveis de FVIII continua sendo a chave para distinguir as diferentes causas de prolongamento do TTPa. O tratamento da HA é baseado em agentes *bypassing* (fator VIIa recombinante, concentrado de complexo de protrombina ativado) e FVIII suíno para controlar o sangramento e terapia imunossupressora

(corticosteroides, rituximabe, ciclofosfamida) para suprimir a produção de autoanticorpos (ZANON, 2023).

Alguns estudos como os de Radwi e Farsi (2021) e Fu et al. (2022) apresentaram casos de HA após a vacinação contra Covid-19. Um dos casos foi de um homem de 69 anos que desenvolveu sintomas hemorrágicos após receber a vacina. Exames laboratoriais mostraram prolongamento isolado do tempo de tromboplastina parcial ativada e fator de von Willebrand normal. Outros testes mais específicos confirmaram o inibidor do fator VIII. Estudos prévios já mostraram casos de HA após a gripe sazonal e a vacinação contra H1N1, bem como dois casos de HA após a infecção por Covid-19 (RADWI; FARSI, 2021).

A HA também pode surgir após quadros de cirurgias. Um estudo apresentou dois casos (uma mulher de 12 anos e outro homem de 18 anos) que foram internados devido a complicações na região abdominal. O diagnóstico pré-operatório de ambos os casos foi de cisto de colédoco congênito. Os pacientes apresentaram sangramento gastrointestinal contínuo (hematêmese e melena) com hemoglobina reduzida para 5,4 g/dL e 6,0 g/dL após a anastomose em Y de Roux, respectivamente. Múltiplas cirurgias também foram realizadas para fins hemostáticos, mas em todas as vezes nenhum local de sangramento ativo foi encontrado. Os casos demonstram que os estudos sobre a hemofilia A adquirida associada à cirurgia podem facilitar o diagnóstico rápido e o manejo que salva vidas, porque a taxa de mortalidade desse tipo de complicação é alta devido ao reconhecimento tardio da doença (KHAN et al., 2020).

Dolan et al. (2021) apresentaram os princípios dos cuidados ao paciente com HA. O estudo propôs 10 princípios-chave do gerenciamento prático e holístico da AH desenvolvidos pelo Fórum de Hemofilia de Zürich, um painel de especialistas europeus em hemofilia, composto por médicos, enfermeiros e especialistas em laboratório. Os princípios propostos para o cuidado da HA propõem um diagnóstico rápido e um manejo ideal do paciente, no

qual a chave para atingir esse objetivo é o treinamento de profissionais de saúde.

Os princípios são: (a) Melhorar o diagnóstico inicial da AHA; (b) Diagnóstico diferencial de AHA: avaliação laboratorial de pacientes com sangramento incomum; (c) Comunicação efetiva entre laboratórios, médicos e especialistas; (d) Melhorar o atendimento clínico: trabalho em rede entre profissionais de saúde do hospital de tratamento e centros especializados em hemofilia; (e) Avaliação abrangente do sangramento; (f) Uso apropriado de agentes de *bypass*; (g) Acompanhamento de longo prazo e monitoramento da eficácia e segurança do tratamento imunossupressor; (h) Ambientes de internação/ambatório; (i) Acesso a tratamentos inovadores e disruptivos; (j) Promoção da pesquisa colaborativa internacional (DOLAN et al., 2021).

No que se refere ao principal tipo de tratamento, deve ser levado em consideração as repercussões nos pacientes imunocomprometidos e naqueles mais susceptíveis às infecções secundárias (fatores que podem ocasionar a morte por sepse). É sabido que o paciente AH normalmente apresenta outras comorbidades (algumas necessitam de tratamento antitrombótico), nas quais são indicados medicamentos geradores de trombina (agentes ponte, altas doses de FVIII, desmopressina e antifibrinolíticos) (GARCIA-CHAVEZ; MAJLUF-CRUZ, 2021).

Tiede et al. (2020) enfatizaram o aumento no tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado devido à deficiência de FVIII. Os autoanticorpos neutralizantes (inibidores) puderam ser detectados pelo ensaio Bethesda modificado por Nijmegen. Apenas 10% dos pacientes não apresentaram sangramento, o que indica que um maior tempo de tromboplastina parcial ativada deve sempre ser levado em consideração como parâmetro clínico e pré-cirúrgico.

Quanto ao tratamento, as recomendações internacionais citam o tratamento com agentes de *bypass*, incluindo fator VII ativado recombinante, concentrado de complexo de protrombina ativado, ou

FVIII suíno recombinante em casos de sangramento. A terapia imunossupressora pode ser útil para erradicar os autoanticorpos, utilizando corticosteroides, ciclofosfamida e rituximabe, ou uma das combinações desses fármacos (TIEDE et al., 2020).

Knoebl et al. (2021) citam que o emicizumabe tem um potencial efeito eficaz para HA, com as vantagens da terapia subcutânea e boa eficácia hemostática. Os autores relataram o acompanhamento de 12 pacientes (6 pacientes do sexo masculino e 6 do sexo feminino) com HA tratados com emicizumabe, FVIII inicial <1%; título de inibidor 22,3 unidades Bethesda (BU)/mL (intervalo, 3-2000). Oito pacientes já haviam tido sangramento grave. No acompanhamento, foi iniciado emicizumabe, 3 mg/kg por via subcutânea, semanalmente em 2 a 3 doses, seguido de 1,5 mg/kg a cada 3 semanas para manter os níveis efetivos de FVIII mais baixos. A terapia imunossupressora com esteroides e/ou rituximabe foi estabelecida. Após a primeira dose de emicizumabe, o tempo de tromboplastina parcial ativada normalizou em 1 a 3 dias, FVIII (reagentes humanos) excedeu 10% após 11 (7,5-12) dias.

Os valores para mensuração de FVIII (reagentes bovinos) excedeu 50%, indicando remissão completa após 115 (67-185) dias, e o emicizumabe foi interrompido após 31 (15-79) dias. Uma média de 5 injeções (intervalo, 3-9) foram dadas. Ao total, nenhum dos 12 pacientes morreu ou apresentou sangramento grave/tromboembolismo, e mais importante ainda, nenhum sangramento foi observado após a primeira dose de emicizumabe (KNOEBL et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura sugere que testes hemostáticos básicos e a interpretação do quadro clínico em populações de risco já são suficientes para elaboração de um diagnóstico. Pacientes sem sangramento aparente, mas com aumento no tempo de tromboplastina parcial

ativado, mesmo que seja um parâmetro isolado, devem ser melhor avaliados, pois este quadro pode indicar AH.

O diagnóstico tardio e a falta de conhecimento dos parâmetros clínicos da doença são aspectos que tornam a doença mais preocupante, gerando mais complicações e consequências. A falta de notificação e a não elaboração de indicadores da doença também são preponderantes para o agravamento do problema.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, J. R. P. et al. (2022). Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida com hemofilia: revisão integrativa da literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 11, e448111130318, 2022.

CAVALCANTE JÚNIOR, A. E. G. et al. Hemofilia adquirida A e B principais apresentações clínicas da doença de Pott em crianças. **Brazilian Applied Science Review**, v. 6, n. 5, p.13996–14006, 2022.

COLLINS, P. W. et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. **Br J Haematol**, v. 162, p. 758-773, 2013.

COLOMBO, R. T.; ZANUSSO JÚNIOR, G. Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 3, p.155-162, 2013.

DOLAN, G. et al. Principles of care for acquired hemophilia. **Eur J Haematol**, v. 106, n. 6, p. 762-773, 2021.

FU, P. A. et al. A case of acquired hemophilia A and bullous pemphigoid following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. **J Formos Med Assoc**, v. 121, n. 9, p. 1872-1876, 2022.

GARCIA-CHAVEZ, J.; MAJLUF-CRUZ, A. Hemofilia adquirida. *Gac. Méd. Méx, Ciudad de México*, v.156, n.1, p.67-77, 2020.

HUTH-KÜHNE, A. et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. **Haematologica**, v. 94, p. 566-575, 2009.

KHAN U. Z. et al. Surgery-associated acquired hemophilia A: a report of 2 cases and review of literature. **BMC Surg**, v. 20, n. 1, p. 213, 2020.

KNOEBL, P. et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. **Blood**, v. 137, n. 3, p. 410-419, 2021.

OLDENBURG, J. et al. Genetic markers in acquired haemophilia. **Haemophilia**, v. 16, p. 41-45, 2010.

RADWI, M.; FARSI, S. A case report of acquired hemophilia following COVID-19 vaccine. **J Thromb Haemost**, v. 19, n. 6, p. 1515-1518, 2021.

RIBEIRO, J. P. Q. S. et al. (2021). Aspectos genéticos da hemofilia a Revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 48349-48362.

TIEDE, A. et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. **Haematologica**, v. 105, n. 7, p. 1791-1801, 2020.

ZANON, E. Acquired Hemophilia A: an Update on the Etiopathogenesis, **Diagnosis, and Treatment. Diagnostics (Basel)**, v. 13, n. 3, p. 420, 2023.