

Anticorpo monoclonal anti-fator VIII

Monoclonal antibody anti-factor VIII

Eurípides Ferreira

A existência de uma coagulopatia de caráter hereditário foi reconhecida pelo Rabino Simon Bem Gamaliel, em torno do século III, e no século XII pelos escritos de Maimondes, entre os judeus, e de Albucassis, entre os árabes.

A hemofilia foi claramente descrita por Otto em 1803 e coube a Nasse, em 1820, formular as leis de sua transmissão hereditária, e a Hopff, em 1828, e Schönlein, em 1939, cunharem o termo hemofilia, significando amor ao sangue.

A relevância histórica de hemofilia decorre dos acontecimentos dos descendentes da rainha Vitória da Inglaterra, difundindo a doença às diferentes casas reais da Europa, com maior notoriedade para o caso do filho do Tzar Nicolau II e pela influência do monge Rasputin, com seus alegados poderes paranormais.

Várias tentativas terapêuticas foram feitas no decorrer dos séculos, que incluíram o emprego de "substâncias ovarianas, bioflavonóides, extratos de amendoim, citrato de sódio, lactados, irradiação e transplante esplênico". Adquiriu um caráter mais científico com as observações de MacFarlane, em 1934, que descobriu que venenos de cobra eram capazes de coagular o sangue, particularmente em pacientes com sangramento após extração dentária.

Em 1936, o plasma humano congelado foi utilizado pela primeira vez; em 1937, Patek e Taylor observaram que o precipitado do plasma tinha atividade coagulante e cunharam o termo globulina anti-hemofílica. Em 1940, Samuel Lange utilizou sangue fresco em pós-operatório.

Ainda no início da década de 1940, Edwin Cohn realizou o fracionamento do sangue e observou que a fração denominada Cohn I tinha atividade anti-hemofílica.

No início dos anos 50, o plasma bovino e suíno foi utilizado e logo abandonado em decorrência de fenômenos anafiláticos. Em 1957-58, os primeiros preparados do fator VIII humano foram disponíveis, e a Dra. Nilsson, na Suécia, iniciou o primeiro programa de tratamento profilático da hemofilia. Entretanto, somente em 1964, Judith Pool padronizou a obtenção do crio precipitado, posteriormente liofilizado, em 1968, provocando uma revolução no manejo e na qualidade de vida do paciente hemofílico.

Infelizmente, a obtenção de crioprecipitado de um grande "pool" de doadores levou à calamitosa contaminação de grande parte dos hemofílicos pelo HIV e HCV, dizimando, segundo experiência própria, aproximadamente 50% dos hemofílicos de Curitiba. Rigorosa metodologia para eliminar os riscos de infecção viral, seja através da pasteurização ou pelo uso de detergentes, permitiram obter fator VIII mais seguro. A busca para obtenção do fator VIII altamente purificado e com maior especificidade foi contemplada, após a identificação do gene hemofílico, em 1984, e com a transfeção do

seu DNA em células ovarianas de hamsters chineses, resultou no fator VIII recombinante, de uso clínico corrente.

Outra abordagem na obtenção de fator VIII altamente purificado é através do uso de anticorpos monoclonais obtidos em camundongos e utilizados em colunas de imunofinidade. Esta abordagem foi o escopo do substancial e relevante trabalho da Rossi-Ferreira R e colaboradores, desenvolvido com alto rigor científico no hemocentro de Botucatu e que é apresentado nesta edição.

Ambos os produtos são altamente específicos – acima de 3000 UI/mg de atividade específica – com igual papel nos protocolos de imunotolerância, porém o uso do fator recombinante induz maior incidência de inibidores (15% a 30%) em comparação com o fator VIII altamente purificado e oriundo do plasma. A pasteurização do fator obtido por coluna de imunofinidade mostrou-se eficaz na prevenção de infecções virais. Outra desvantagem do fator VIII recombinante é o alto custo.

Finalmente, com o claro domínio da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais anti-fator VIII e sua eficácia na produção altamente purificada desse fator, conclamamos as autoridades competentes a organizar a sua produção em escala industrial e estimular a independência do País para esse hemoderivado.

Referências Bibliográficas

- Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerratt C, Lambert T, Chambost H, *et al.* FVIII-LFB and recombinant FVIII Study Groups Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006;107(1):46-51.
- Hoffman R *et al.* Hematology – Basic principles and practice. 4th ed. 2005, Elsevier.
- Philipp CS. Monoclate-P Study Group Viral safety of a pasteurized, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate in previously untreated haemophilia A patients. *Haemophilia* 2001;7(2):146-53.
- Purohit VS, Middaugh CR, Balasubramanian SV. Influence of aggregation on immunogenicity of recombinant human factor VIII in hemophilia A mice. *J Pharm Sci* 2006;95(2):358-71.
- Wintrobe MM. *Clinical Hematology – 7th edition.* 1974, Lea & Febiger.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 12/05/2006

Aceito: 24/05/2006

Eurípides Ferreira

Professor adjunto de Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina da UFPR; Professor adjunto de Imunologia – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; Médico hematologista do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.

Correspondência: Avenida Albert Einstein 627 – Morumbi 05651-901 – S.Paulo-SP
E-mail: euripf@einstein.br