

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA NO  
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**

Dayenne Helena Catelli

Porto Alegre, janeiro de 2017

Dayenne Helena Catelli

**CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA NO  
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**

Orientador: Profa. Dra. Lucia Mariano da  
Rocha Silla

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para obtenção do título de Mestre em  
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas.

Porto Alegre, janeiro de 2017

Dedico est a dissertação a

Todos os pacientes do Hemocentro do Estado  
do Rio Grande do Sul, por me proporcionarem a honra de fazer parte  
de sua trajetória.

Meus pais e irmão.  
Ângela e Bárbara, as fadas madrinhas que  
transformaram a abóbora em carruagem.

Mas, principalmente, a  
Daniel e Ticha, meus grandes amores da vida.

Agradeço a

Meu Pai, Prof. Dr. Francisco Catelli, meu maior exemplo.  
Adriana, Liliane e Giovana, pela parceria, aprendizado, coleguismo e  
amizade.

Minha Orientadora, Prof.a Dra Lucia Mariano da Rocha Silla, também  
conhecida como Diva Silla.

Mas, principalmente, a  
Daniel e Ticha, meus grandes amores da vida.

## RESUMO

**Base teórica:** O tratamento dos pacientes hemofílicos no Brasil apresentou avanços importantes nos últimos anos. Passamos de uma realidade de tratamento sob demanda, com quantitativos de fatores de coagulação insuficientes segundo o preconizado pela Federação Mundial de Hemofilia, para uma situação de programas de profilaxia primária, imunotolerância e fatores de coagulação recombinantes. A análise dos dados obtidos através do registro dos pacientes origina as informações imprescindíveis à concepção, gestão e avaliação de um programa público desta monta. O Ministério da Saúde, através do Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, tem publicado de forma sistemática os resultados da compilação dos dados enviados pelos diferentes centros de tratamento do país. Nessas publicações ficam evidentes o sub-registro, ou a subavaliação, de dados clínicos imprescindíveis ao adequado tratamento destes pacientes.

**Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2007, uma vez que não foram encontrados estudos epidemiológicos publicados sobre a realidade nacional ou regional dos pacientes hemofílicos, anteriores ao acima descrito, em nosso país.

**Métodos:** Este estudo avaliou de forma histórica os pacientes com diagnóstico de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul. Foram consultados dois bancos de dados: o cadastro de portadores de coagulopatias hereditárias do Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), bem como seus registros de prontuário, e os arquivos do Laboratório de Hemostasia do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Foram incluídos no estudo todos os pacientes cadastrados no HEMORGS até 31/12/2007 e aqueles cujo exame realizado no Laboratório de Hemostasia do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul confirmou o diagnóstico de hemofilia e que ainda não haviam sido cadastrados. O registro constou de dados demográficos como data de nascimento, idade, raça/cor, sexo, data do diagnóstico, procedência e local de tratamento. Também foram levantados a prevalência de complicações crônicas da hemofilia como acometimento musculoesquelético, presença de inibidores e infecções relacionadas às transfusões ou infusões de fatores de coagulação e os produtos empregados na terapêutica,

tais como fatores de coagulação liofilizados derivados de plasma humano e recombinantes, antifibrinolíticos, hemocomponentes e outros. Por fim, os óbitos ocorridos nos últimos cinco anos também foram analisados.

**Conclusão:** Os recentes avanços no tratamento da hemofilia no Brasil são inegáveis. Entretanto, o impacto destes avanços na situação clínica e qualidade de vida dos pacientes hemofílicos serão de difícil avaliação, uma vez que são poucos os estudos que avaliam as condições clínicas e complicações relacionadas ao tratamento destes. Os dados obtidos através dos Perfis das Coagulopatias Hereditárias no Brasil, indicam claramente o sub-registro e a sub-avaliação nesta população de pacientes. Neste trabalho, realizamos um amplo perfil epidemiológico e clínico da população de pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul em um período não compreendido por estudos prévios.

**Palavras chave:** hemofilias, epidemiologia, artropatia, sorologia, inibidores, sangramentos não articulares.

## ABSTRACT

**Theoretical basis:** The treatment of hemophilia patients in Brazil has made important advances in recent years. At first the treatment was on demand with insufficient clotting factors according to the World Federation of Hemophilia, then the reality changed improving considerably including primary prevention programs, immune tolerance and sufficient recombinant clotting factors. The analysis of data obtained from the patient record information are essential to the design, management and evaluation of a public health program. The Ministry of Health (MOH), through the Profile of Hereditary Coagulopathies in Brazil, has published systematically the data compilation, results reported by the country's different treatment centers. These publications demonstrate underreporting, or underdiagnosis, data essential to provide adequate treatment for these patients.

**Objective:** To evaluate the epidemiological and clinical characteristics of patients with hemophilia in the state of Rio Grande do Sul, from January 1, 2003 to December 31, 2007, since there are no epidemiological studies on the national reality or regional of hemophiliacs, patients prior to the above, in our country.

**Methods:** This study evaluated the medical records of patients diagnosed with hemophilia in the state of Rio Grande do Sul. Two databases were consulted: The registration of patients with hereditary the Blood Bank of the Rio Grande do Sul State coagulopathies (HEMORGS) and the Hemostasis Laboratory of the Department of Genetics of the Federal University of Rio Grande do Sul files. The study included all patients enrolled in HEMORGS until 31/12/2007 and those whose examination conducted in the Laboratory hemostasis of the Genetics Department of the Federal University of Rio Grande do Sul confirmed the diagnosis of hemophilia and who had not yet been registered. We retrieved data in regard to age, skin color, sex, date of diagnosis, origin and place of treatment, prevalence of chronic complications including musculoskeletal involvement, presence of inhibitors and infections related to transfusion or infusion of coagulation factors and products used in therapy, such as coagulation factors lyophilized derived from human and recombinant plasma antifibrinolytic agents, and other blood components. Also, the deaths in the past five years were also analyzed.

**Conclusion:** Recent advances in the treatment of hemophilia in Brazil are undeniable. However, the impact of these advances in the clinical situation and quality of life of hemophilia patients are difficult to assess, since there are few studies evaluating the clinical conditions and treatment-related complications. The data obtained from the Hereditary Coagulopathies profiles in Brazil, clearly indicate underreporting and under-estimation in this patient population. We carried out an extensive clinical and epidemiological profile of the population of patients with hemophilia in Rio Grande do Sul state in a period not investigated by previous studies.

**Keywords:** hemophilia, epidemiology, arthropathy, serology, inhibitors, non-articular bleeding.



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Estratégias de busca e seleção de artigos.....	16
---	----

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Frequency of Indicative of Infection.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Table 2 - Arthropathy by Age and Lowest Factor Dose .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Table 3 - Inhibitor Title by Age Group .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Table 4 - Median of the Mean Dose over 5 Years.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HBC: anticorpo contra o antígeno *core* da hepatite B

Anti-HCV: anticorpo contra a hepatite C

APCC: complexo protrombínico ativado

Au-198: sais de ouro radioativo

CHO-KLAT: escore “*Kids’ Life Assessment Tool*”

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (*National Ethic Research Council*)

DDAVP: desmopressina

DNA: ácido desoxirribonucleico

Dy-66: disprósio radioativo

FEIBA: complex protrombínico parcialmente ativado (*factor eight inhibitor bypassing activity*)

FEPPS: Fundação Estadual de Pesquisa e Produção em Saúde/ *State Research Foundation Production and Health*

FISH: escore “*Functional Independence Score in Hemophilia*”

FIX: fator IX da coagulação

FVIII: fator VIII da coagulação

HA: hemofilia A (*haemophilia A*)

HAL: escore “*Haemophilia Activities List*”

HaemoQol (*Canadian Hemophilia Outcomes*): escore “*Health-related quality of life*”

HB: hemofilia B (*haemophilia B*)

HBSAg: antígeno de superfície da hepatite B

HCV: vírus da hepatite C

HEMORGS: Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (*Blood Bank of the Rio Grande do Sul State*)

HIV: vírus da imunodeficiência humana adquirida

HJHS: escore “*Hemophilia Joint Health Score*”

HTLV: vírus linfotrópico da célula humana

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (*Brazilian Institute of Geography and Statistics*)

IgG: imunoglobulina G

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IUs: unidades internacionais (*international units*)

Kg: quilograma

MS: Ministério da Saúde

MOH: *Ministry of Health*

NAT: teste de ácido nucleico (*nucleic acid detection*)

P-32: fósforo radioativo

PedHAL: escore “Paediatric Haemophilia Activities List”

Re-186: rênio radioativo

RS: estado do Rio Grande do Sul

SPSS: Software Statistical Package for the Social Sciences

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada

U ou UI: unidades internacionais

UB: unidade Bethesda

WFH: Federação Mundial de Hemofilia (World Federation of Haemophilia)

WHO: Organização Mundial da Saúde (World Health Organization)

Yrs: idade (years)

Y-90: ítrio radioativo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR AS INFORMAÇÕES .....	15
2.2 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA.....	17
2.3 CONTEXTO HISTÓRICO .....	21
2.4 EPIDEMIOLOGIA E ESTUDOS POPULACIONAIS .....	22
2.5 QUADRO CLÍNICO.....	26
2.6 TRATAMENTO.....	35
2.7 INIBIDORES .....	44
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	51
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	53
4.1 OBJETIVO GERAL.....	53
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	53
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	54
<b>6 ARTIGO</b> .....	68
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	79
<b>8 PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	80
<b>ANEXOS</b> .....	81

## 1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária causada pela deficiência dos fatores VIII e IX da coagulação, sendo considerada uma doença rara. (1) O custo do seu tratamento é elevado, especialmente pelo grande consumo de fatores de coagulação e pela necessidade de equipes de saúde adequadamente capacitadas para o seu atendimento. (2)

O tratamento da hemofilia no Brasil tem evoluído a passos largos nos últimos anos. (3) Partimos de uma realidade de tratamento com hemoderivados, como crioprecipitado e plasma fresco congelado, na década de 80, em que muitos pacientes foram afetados pela ausência de testagem sorológica. (4) Nos anos 90 iniciou-se a aquisição e distribuição de fatores de coagulação liofilizados, mas ainda em quantitativos muito inferiores aos preconizados para o adequado tratamento desta população de pacientes. Este cenário levou toda uma geração de pacientes a padecerem de graves sequelas ortopédicas por artropatia hemofílica, muitos dos quais também acometidos por infecções, especialmente virais, de origem transfusional. (4-6)

Nos anos 2000, o Programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde brasileiro alcançou a aquisição do número de unidades de fatores de coagulação liofilizados per capita internacionalmente preconizado. Entretanto, ainda tratava-se de produto derivado de plasma humano. Os riscos de desabastecimento por escassez de doações de sangue por doadores voluntários, bem como de infecções por agentes recentemente identificados, como os príons, permaneciam como ameaças ao adequado tratamento destes pacientes. (5, 7-9)

A partir de 2011, o tratamento da hemofilia no Brasil alcançou patamares de Primeiro Mundo com a introdução dos programas de profilaxia primária e a aquisição de fatores de coagulação de tecnologia recombinante, livres dos riscos de contaminação por agentes biológicos. (3)

Apesar destas conquistas inegáveis, o tratamento da hemofilia em nosso país e no estado do Rio Grande do Sul ainda apresenta disparidades, seja por dificuldades de acesso por questões socioculturais ou geográficas, seja por questões de sub-registro ou sub-diagnóstico. Estudos epidemiológicos no Brasil nesta área são escassos, inclusive os regionais. (3-5, 7, 8)

Os registros populacionais têm um importante papel no monitoramento e mensuração da qualidade dos serviços prestados na área da saúde, assim como dos desfechos pretendidos com as intervenções propostas. A importância destes registros para a qualidade do atendimento em hemofilia é claramente reconhecida, pois permitem que se levantem as necessidades clínicas com base em informações demográficas, bem como o planejamento da aquisição dos produtos terapêuticos e demais recursos requeridos. (10)

A primeira iniciativa de registro nacional se deu pela criação de um banco de dados do Programa de Coagulopatias Hereditárias, alimentado através de planilhas Excel. O passo seguinte foi a elaboração de um software para coleta de dados, chamado Hemovida Coagulopatias Web. (9) O sucesso deste novo banco de dados foi limitado pela inserção de dados claramente insuficiente. (3, 7, 8) A compreensão de quais eram as condições de saúde desses pacientes, e de como se dava o seu tratamento, anteriores aos registros acima citados são fundamentais para que possamos compreender a situação de nossa população atual de pacientes. Afinal, ao longo da trajetória do tratamento da hemofilia em nosso estado e país, os pacientes foram expostos a diferentes realidades de tratamento, o que podemos avaliar através deste estudo populacional.

Este trabalho pretende avaliar as características dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul, Brasil no período compreendido entre 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2007, uma vez que não foram encontrados estudos epidemiológicos publicados sobre a realidade nacional ou regional dos pacientes hemofílicos, anteriores ao acima descrito, em nosso país. Neste estado, a entidade responsável pela execução do Programa de Coagulopatias Hereditárias é o Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), vinculado à Fundação Estadual de Pesquisa e Produção em Saúde (FEPPS). O HEMORGS centraliza o recebimento de todos os produtos disponibilizados pelo Ministério da Saúde através deste programa e os fornece aos pacientes cadastrados em seu banco de dados, seja diretamente mediante atendimento clínico hematológico ou através dos Hemocentros regionais que integram a Hemorrede estadual.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

A seguir são descritas as estratégias para a busca de informações utilizadas na revisão da literatura empregada neste trabalho.

### **2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR AS INFORMAÇÕES**

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: SciELO, PubMed/Medline, e Capes da origem até 1 de agosto de 2015. Foram utilizadas estratégias de busca individualizadas em cada base de dados com variações das seguintes palavras chave: Hemofilia, epidemiologia, tratamento”.

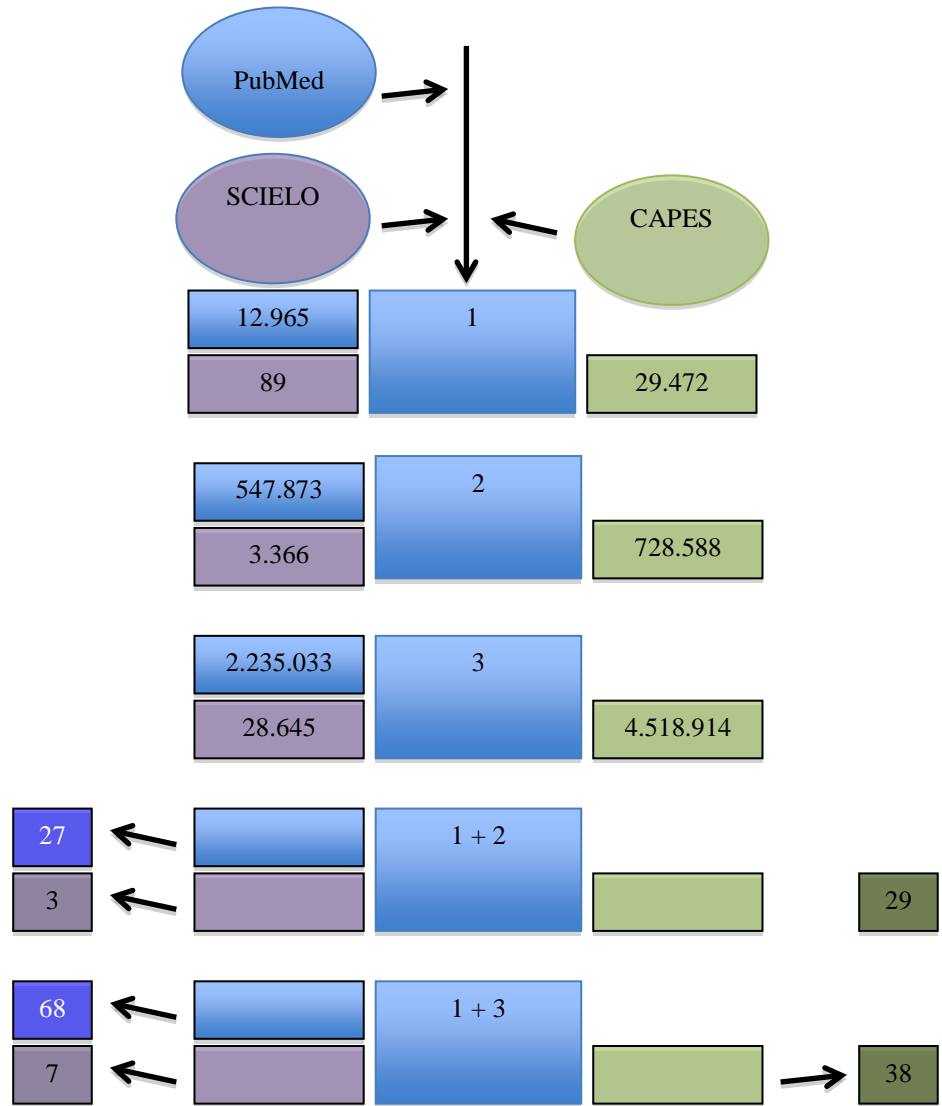
Apenas artigos provenientes de revistas científicas com o processo de avaliação cegada, escritos em língua inglesa ou portuguesa passaram pelo processo de seleção. Não foram incluídas teses, dissertações, resumos, e publicações em anais de congressos.

A figura 1 ilustra o processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados.



Figura 1. Estratégias de busca e seleção de artigos.

Palavras-chave  
 1- Hemofilia  
 2- Epidemiologia  
 3- Tratamento



Fonte: autor (2017).

## 2.2 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

As hemofilias são coagulopatias hereditárias congênitas causadas por concentrações diminuídas de fatores de coagulação específicos. As mais conhecidas são a deficiência de fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B). A deficiência do fator XI da coagulação, originalmente chamada de hemofilia C, é menos frequente. (11) Estas deficiências são o resultado de mutações nos genes responsáveis pela síntese dos respectivos fatores de coagulação.

O sistema homeostático promove a circulação do sangue de maneira adequada, mantendo pÉrvios os vasos e reconstruindo suas superfícies lesadas para minimizar a perda sanguínea e restaurar sua arquitetura original. (12) Pacientes com diátese hemorrágica apresentam episódios de sangramento excessivos, repetidos ou em locais pouco usuais. Epistaxe ou gengivorragia frequentes ou maciços, menorragia, sangramento excessivo após extrações dentárias e procedimentos cirúrgicos ou sangramentos intrarticulares, chamados hemartroses, são manifestações clínicas nas quais defeitos congênitos ou adquiridos da coagulação sanguínea devem ser investigados.

Os distúrbios da coagulação podem ser classificados em congênitos ou adquiridos de acordo com sua etiologia. Anormalidades congênitas e hereditárias podem ocorrer em um dos sistemas envolvidos na coagulação sanguínea: integridade vascular, função plaquetária, fatores de coagulação ou sistema fibrinolítico. Geralmente trata-se de defeitos únicos e restritos a um destes sistemas. Em contraste, coagulopatias adquiridas geralmente resultam de distúrbios combinados dos quatro sistemas. (13)

Os fatores de coagulação são proteínas produzidas primariamente no fígado que, através de sucessivos eventos conhecidos como “cascata da coagulação”, geram a formação de trombina. (12) Em um processo regulado pela trombopoietina, as plaquetas presentes na circulação sanguínea originam-se de fragmentos do citoplasma de megacariócitos localizados na medula óssea. As plaquetas apresentam viabilidade por cerca de 10 dias, sendo que dois terços permanecem em circulação na corrente sanguínea e um terço aloja-se no baço. (13) O sistema fibrinolítico é composto por enzimas que dissolvem o coágulo após o reparo e

cicatrização da área lesada. As células endoteliais revestem os vasos sanguíneos. Em seu estado basal, contribuem para a manutenção da fluidez sanguínea e quando lesadas, liberam substâncias que promovem a coagulação e ativam os sistemas de anticoagulação e fibrinólise mantendo um equilíbrio dinâmico entre a coagulação, a anticoagulação, que previne o seu excesso, e a fibrinólise, que desfaz o coágulo quando já não é necessário. (12) Doenças hereditárias do tecido conjuntivo podem apresentar-se com diátese hemorrágica devido a defeitos no tecido de suporte vascular (fibronectina) fragilizando a rede vascular. Entre elas encontram-se as síndromes de Ehlers-Danlos e Marfan, pseudoxantoma elástico e osteogenesis imperfecta. (13)

Quando ocorre lesão em um vaso sanguíneo, a primeira e imediata resposta hemostática é a vasoconstrição. A seguir, plaquetas, cargas eletrostáticas, membranas das células endoteliais e glicoproteínas pró-coagulantes circulantes entram em ação e atuam de forma coordenada para a formação de um tampão plaquetário, impedindo que a perda de sangue permaneça ocorrendo. A “cascata molecular” da coagulação consiste no processamento proteolítico, junto ao tampão plaquetário, de componentes plasmáticos que circulam de forma inerte e que através do mesmo tornam-se ativados, resultando em um coágulo de fibrina insolúvel. Em sequência à formação do plug hemostático, é necessário que a rede de fibrina seja removida para que seja mantido o diâmetro normal da luz do vaso, o que permite o restabelecimento do fluxo sanguíneo habitual. Este processo ocorre através da plasmina, enzima proteolítica derivada da ativação do plasminogênio produzido pelo fígado por uma variedade de substâncias presentes no sangue e tecido extravascular. (13)

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais das proteínas plasmáticas (fatores) de coagulação. Têm como característica comum a redução da formação de trombina, essencial para a coagulação do sangue. Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes ao nascimento ou diagnosticados ocasionalmente. As coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si. De acordo com a etiologia, podem ser classificadas de acordo com o fator deficiente (Tabela I).

1.	Deficiência de fibrinogênio (fator I), que se subdivide em afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia.
2.	Deficiência de protrombina (fator II)
3.	Deficiência de fator V
4.	Deficiência de fator VII
5.	Deficiência de fator VIII - hemofilia A
6.	Deficiência de fator IX – hemofilia B (doença de Christmas)
7.	Deficiência de fator X
8.	Deficiência de fator XI – hemofilia C
9.	Deficiência de fator XII
10.	Deficiência de fator XIII (fator estabilizador da fibrina)
11.	Doença de von Willebrand

Tabela 1 - Classificação das coagulopatias hereditárias quanto ao fator deficiente.

Para a adequada terapêutica, é indispensável o diagnóstico diferencial entre essas doenças, realizado através da história clínica e testes laboratoriais. Dentre as coagulopatias hereditárias, as hemofilias e a doença de von Willebrand são as mais comuns. (2) São consideradas coagulopatias raras as deficiências dos fatores I, II, V, VII, X e XIII. (2, 14, 15)

A hemofilia A é causada pela deficiência do fator VIII (fVIII), resultando de herança genética ligada ao cromossomo X. É transmitida geralmente a indivíduos do sexo masculino pela mãe portadora, que na maioria das vezes é assintomática. Ocorre em todos os grupos raciais e a prevalência é de cerca de 1: 10000 nascidos vivos masculinos. A doença está associada a mutações no gene que codifica o fVIII, localizado na porção 2.8 do braço longo do cromossomo X (Xq28). Este gene foi clonado em 1984, o que ocasionou importantes avanços na caracterização dos defeitos moleculares que causam a doença e permitiu a

produção de fatores de coagulação recombinantes. (11) Até o presente momento, foram relatadas mais de 800 mutações associadas à doença. Em cerca de 30% dos casos de hemofilia A, o evento genético é novo, não havendo história familiar. A mutação *de novo* pode ocorrer tanto em mulheres quanto em homens, evento este relacionado à geração de portadoras e hemofílicos, respectivamente. Apesar de uma ocorrência muito rara, a hemofilia A pode se manifestar em mulheres geradas por pai com hemofilia e mãe portadora. Entretanto, o evento mais comum relaciona-se à mulher portadora que apresenta baixos níveis de fVIII em decorrência da inativação (lionização) do cromossomo X que não carrega a mutação associada a hemofilia. Neste caso, a expressão do fVIII ocorre como produto do gene mutado. Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias. (2)

O fVIII consiste em uma proteína plasmática de 2351 aminoácidos sintetizada principalmente pelos hepatócitos, embora os rins, células do endotélio sinusoidal e tecido linfático também sejam capazes de produzi-lo em pequena quantidade. Possui os domínios A1-A2-B-A3-C1-C2. A proteína madura é um heterodímero com uma cadeia leve constituída pelos domínios A3-C1-C2 e uma cadeia pesada com os domínios A1-A2-B. Diversas mutações levando ao fenótipo hemofilia A já foram identificadas. A mais comum, que acomete cerca de 50% dos pacientes com hemofilia A severa, é uma grande inversão e translocação dos éxons 1-22, o que altera o gene completamente. Pacientes com mutações genéticas que truncam ou impedem completamente a produção do fator VIII, tais como as inversões dos íntrons 1 e 22, grandes deleções, ou mutações non-sense, são mais suscetíveis ao desenvolvimento de auto-anticorpos contra o fVIII do que aqueles com mutações pontuais, pequenas deleções ou inserções. (16) O fator VIII é um dos maiores e menos estáveis fatores de coagulação, que circula no plasma formando um complexo não covalente com o fator de von Willebrand. O fVIII tem uma meia-vida plasmática de cerca de 12h nos adultos, sendo ainda menor em crianças. O fator de von Willebrand protege da degradação proteolítica o fVIII e o concentra nos locais de dano vascular. (17)

A hemofilia B é causada pela deficiência do fator IX (fIX), tendo uma incidência 3 a 4 vezes inferior a da hemofilia A. O fator IX consiste em uma protease sintetizada no fígado, sendo o maior dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K. Sua concentração no plasma é cerca de 50 vezes superior à do fVIII, e sua meia-vida é de cerca de 24 horas. O gene responsável por sua síntese localiza-se na posição 27 do braço longo do cromossomo X (Xq27), sendo significativamente menor e menos complexo que o correspondente ao fVIII.

Foi clonado em 1982 e já são mais de 2000 as mutações reconhecidas como causa de hemofilia B. (11)

A discrasia sanguínea ocorre na hemofilia em consequência de prejuízos à hemostasia secundária. A hemostasia primária, como é chamada a formação do tampão plaquetário, ocorre normalmente. Entretanto, a estabilização do mesmo pela fibrina é defeituosa devido à quantidade insuficiente de trombina gerada. Embora a clássica “cascata da coagulação” proponha duas vias distintas para sua ativação (intrínseca e extrínseca), ambos os fatores, VIII e IX, têm papel central no processo de coagulação através da geração de trombina. Após a lesão vascular, a ativação do complexo fator tissular-fator VII media a geração do fator Xa, a qual deve ser amplificada pelos fatores VIII e IX para que o processo de coagulação possa prosseguir normalmente. Na ausência ou diminuição de um ou outro, o sangramento ocorre porque a amplificação e consolidação do fator Xa são insuficientes para o adequado seguimento do processo. (11)

### 2.3 CONTEXTO HISTÓRICO

A hemofilia é uma das mais antigas doenças descritas, com relatos nos escritos do Talmude, e alcançou impacto político ao atingir dinastias reais no início do século XX, tais como os descendentes da rainha Vitória da Inglaterra e do czar Nicolas II na Rússia. A Rainha Vitória era portadora do gene da hemofilia B e seus descendentes levaram a doença às famílias reais da Espanha e Alemanha. (18) Embora o caráter hereditário da doença seja conhecido desde a antiguidade, apenas nas últimas décadas obteve-se o conhecimento sobre as duas formas da doença, o que permitiu importantes avanços no seu tratamento. Até a Segunda Guerra Mundial, estes pacientes eram tratados com infusões de sangue total. O desenvolvimento do crioprecipitado, hemoderivado rico em fator VIII, e posteriormente dos fatores de coagulação liofilizados derivados de plasma humano, permitiu aos portadores de hemofilia atingir expectativa de vida muito semelhante à da população em geral.

Os concentrados de fator VIII e IX, disponibilizados no final da década de 50 e início dos anos 60, tiveram um impacto dramático sobre a morbimortalidade relacionada à hemofilia. Por exemplo, na Suécia, nos anos 60, a mediana de idade de óbito de um paciente

com hemofilia era de 23 anos e a hemorragia intracraniana era responsável por cerca de um terço dos óbitos. A taxa de mortalidade da hemorragia intracerebral caiu de 70% antes de 1960 para 30% nos anos 70, mas ainda é de cerca de 20% nos estudos mais recentes. (19-22)

Infelizmente, as infecções pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV), transmitidas pelo sangue e seus derivados, tiveram um efeito devastador sobre esta população de pacientes. Nos anos 1980, tornaram-se a principal causa de morte neste grupo, superando em grandes proporções os eventos hemorrágicos. (23-26) O desenvolvimento de novas tecnologias de inativação viral dos produtos derivados de plasma e da primeira molécula de fator VIII recombinante em 1992 aumentou a segurança da terapia de reposição de fatores de coagulação na hemofilia. Atualmente, nos países desenvolvidos, uma criança com hemofilia diagnosticada precocemente com tratamento adequado, pode levar uma vida praticamente sem restrições. (27)

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA E ESTUDOS POPULACIONAIS

A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B, representando cerca de 80 a 85% dos casos. A hemofilia geralmente afeta os meninos da linhagem familiar materna. Entretanto, os genes responsáveis pela síntese destes fatores de coagulação são suscetíveis a novas mutações, de forma que cerca de 30% dos casos são resultantes de mutações espontâneas, sem história familiar prévia. Esta condição tem uma prevalência estimada de 0,5 a 2 para 10.000 nascidos vivos masculinos, sendo menor nos países de baixa renda per capita. (11) A Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Haemophilia - WFH*) estima a prevalência de hemofilia em 105 casos para 1.000.000 de homens, e de hemofilia B, em 28 casos por 1.000.000 de homens. Com base em uma estimativa de população mundial de cerca de 6 bilhões de habitantes, teríamos uma população de cerca de 315.000 pacientes com hemofilia A e 84.000 com hemofilia B. Baseados em dados recentemente coletados em 89 países, foram identificados apenas 115.000 pacientes com hemofilia. Com base nesses dados, a WFH estima que, no mundo, cerca de 70% dos pacientes com hemofilia sejam subdiagnosticados e subtratados, embora grandes esforços estejam ocorrendo para diminuir estes números. (6, 28-32)

Para o adequado diagnóstico e manejo clínico da hemofilia são necessárias equipes multidisciplinares treinadas que atuem em centros de referência para esta condição. O custo do tratamento é elevado, especialmente pelo gasto com os produtos necessários para a correção da discrasia sanguínea. Cerca de 80% dos pacientes com hemofilia severa vivem em países em desenvolvimento, onde os recursos costumam ser limitados. Em muitos destes países não existem seguro saúde ou outra espécie de sistema público de saúde, ou, quando existem, não provêm cobertura para doenças raras e de alto custo implicado. Embora nos países de primeiro mundo a expectativa de vida dos pacientes hemofílicos seja igual à da população em geral, este não é o caso nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. (6, 28-30, 32, 33) Além da grande disparidade no tratamento dos pacientes hemofílicos no mundo, especialmente no que diz respeito à disponibilidade de fatores de coagulação, contribuem também para estas diferenças aspectos como: a percepção de que se trata de uma doença rara, a dificuldade de suporte laboratorial para o diagnóstico da mesma, falta de compreensão da doença da parte de pacientes, familiares e dos próprios profissionais de saúde envolvidos no cuidado a estes pacientes. (6, 28-30, 34)

Desde 1998, a WFH vem conduzindo levantamentos anuais visando buscar informações sobre o tratamento da hemofilia no mundo. Estes incluem dados demográficos a respeito dos recursos dispendidos e os produtos de tratamento empregados bem como informações sobre complicações infecciosas como contaminação pelos vírus HIV e HCV. Inúmeros estudos de registros clínicos estão presentes na literatura, descrevendo realidades que incluem desde centros individuais de tratamento, até registros regionais, nacionais ou mesmo globais como os divulgados pela WFH, que também incluem realidades socioeconômicas e culturais diversas. (6, 10, 28-30, 35-40)

Os registros clínicos têm um importante papel no monitoramento e mensuração da qualidade dos serviços prestados na área da saúde, assim como sobre os desfechos pretendidos com as intervenções propostas. Estes registros podem ser específicos para determinadas doenças ou complicações clínicas; ou podem consistir em uma coleta mais ampla de dados relacionada a uma doença ou condição clínica, baseados em determinada região geográfica, ou área de abrangência de determinada instituição de saúde, ou ainda, serem bases de dados nacionais ou internacionais. A importância destes registros para a qualidade do atendimento em hemofilia é evidente, em especial por tratar-se de doença relativamente rara cujo tratamento envolve produtos de custo elevado e equipes de saúde capacitadas. Registros nacionais levantam as necessidades clínicas com base em informações



demográficas e permitem o planejamento da aquisição de produtos terapêuticos e demais recursos requeridos. Idealmente estes registros devem atender às necessidades de todas as partes interessadas: pacientes, profissionais de saúde, fontes pagadoras e governo. (10, 32, 41)

Diferentes modelos de registros, com variadas complexidades e abrangências, estão em vigor em países com realidades socioeconômicas e geográficas muito diversas. Inúmeras publicações descrevem estes registros e seu impacto na qualidade da assistência. Em uma realidade de disponibilidades limitadas, fica claro que tais registros são muito úteis no planejamento de serviços e alocação de recursos, incluindo aspectos tais como necessidades específicas dos pacientes hemofílicos advindas do envelhecimento e busca ativa de novos casos pela investigação estendida a outros membros da família. (6, 10, 28-32, 41)

Embora os ensaios clínicos randomizados sejam considerados os estudos de maior qualidade, cada vez mais é reconhecido que os dados observacionais, obtidos de programas de registros de largo alcance e cujos dados são fidedignos, têm grande valor naquelas situações em que os ensaios clínicos randomizados não poderiam ser realizados, seja pelo pequeno número de pacientes, seja nas situações em que a condução de tais estudos seria eticamente inaceitável. Estes dados adquiridos em bases populacionais também se prestam, além dos já citados planejamento de serviços e alocação de recursos, ao rastreamento de eventos adversos relacionados à terapêutica. Nenhuma outra comunidade de pacientes sofreu efeitos adversos de uma terapêutica de forma tão dramática quanto a experimentada pelos hemofílicos. Até 1985, uma única exposição a concentrados de fatores de coagulação implicava em um risco de contaminação por hepatite C de praticamente 100%. (23-26) Os produtos hoje disponíveis são considerados muito seguros, mas eventos adversos tais como: reações agudas e/ ou alérgicas aos produtos; infecções transmitidas por via transfusional; desenvolvimento de inibidores aos fatores infundidos; ocorrência de trombozes; novos casos de câncer; eficácia abaixo do esperado para o manejo dos sangramentos; qualquer outro evento adverso possível, bem como óbitos por qualquer causa, também podem ser levantados por meio destes estudos populacionais. (6, 10, 28-32)

A WFH também tem procurado obter dados sobre a correlação entre a disponibilidade de tratamento e a expectativa de vida destas pessoas. Estes dados demonstram que, no mundo, cerca de 50% dos pacientes hemofílicos são infectados pelo vírus da hepatite C, e cerca de 10% são portadores do vírus HIV. (6, 28-32)

De forma geral, o número de doenças infecciosas transmitidas pelo tratamento vem decrescendo nos países desenvolvidos, devido à expansão do acesso a produtos terapêuticos mais seguros. (42, 43) Entretanto, nos países em desenvolvimento, um número significativo de novas infecções ainda ocorre devido ao uso de produtos como plasma fresco congelado ou de crioprecipitado. (6, 10, 28-32, 34, 41)

Para exemplificar tais discrepâncias, nos Estados Unidos, com uma população de 278 milhões de habitantes, existem 17 mil pacientes diagnosticados com hemofilia. A Indonésia, com sua população de 206 milhões, conta com apenas 314 pacientes registrados. No Reino Unido foram levantados cerca de 6 mil casos para uma população de 60 milhões, contra apenas 102 casos para 50 milhões de habitantes na Ucrânia. (6, 28-32, 34)

Países em desenvolvimento obtêm o diagnóstico da maior parte de seus pacientes com hemofilia. Neste caso a maior disparidade ocorre em relação a disponibilidade per capita dos fatores de coagulação. Países como Estados Unidos, Alemanha e Austrália têm um consumo per capita de fatores de coagulação da ordem de 3 a 5,5 U/ paciente/ano. Países emergentes, com economias em piores posições no cenário mundial, apresentam taxas de diagnóstico que oscilam entre 52% na África do Sul (20, 28-31), por exemplo, a 82% no Irã. (10, 20, 28-31, 34) Estes países dispõem de redes de centros para tratamento da hemofilia, ainda que não tão extensas ou organizadas quanto os de países com mais recursos econômicos. O consumo médio per capita de fatores de coagulação nestes países menos providos oscila entre 0.1 a 0.6 U. (20, 28-31) Existe o consenso de que o tratamento sob demanda mínimo para a manutenção da sobrevivência requer em torno de 1.5U per capita; de forma que um grande número de pacientes tem o diagnóstico, mas o quantitativo de produtos de coagulação disponíveis para o tratamento é insuficiente para prover melhorias na qualidade de vida, ou mesmo sobrevida, em muitos casos. (10, 20, 28-31, 34, 41)

Um terceiro grupo de países consiste de nações em desenvolvimento com importantes restrições econômicas. Nestes países, que incluem Índia, China, Indonésia e Bangladesh, a maioria dos pacientes com hemofilia permanece não diagnosticada, oscilando entre 12% na Índia e 2% em Bangladesh. (20, 28-31) Nestes países, o consumo de fator per capita fica em torno de 0.1 U. Níveis tão baixos de diagnóstico e consumo de produtos sugerem a inexistência de melhora na qualidade de vida destes pacientes e que, possivelmente, poucos chegarão à idade adulta com a maioria dos pacientes falecendo sem diagnóstico. Para os que atingirem a idade adulta, a ocorrência de artropatia hemofílica severa e incapacitante muitas

vezes impede que atinjam níveis adequados de escolaridade e emprego, e desta forma, possam contribuir para a sociedade. (10, 20, 28-31, 34)

Nos países desenvolvidos existem desafios adicionais, tais como o tratamento de pacientes com inibidores; pacientes egressos de outras localidades e que se inserem no sistema local e até mesmo, pacientes que, sob regime de profilaxia, ignoram limitações necessárias de suas atividades.

Como visto acima, estima-se que em todo o mundo o número de pacientes com hemofilia seja de cerca de 400 mil, dos quais apenas cerca de 150 mil encontram-se sob alguma modalidade terapêutica específica. Cerca de 80% dos pacientes hemofílicos diagnosticados residem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento onde imperam a falta de conhecimento sobre a doença, de estrutura para um adequado diagnóstico laboratorial e, especialmente, de abastecimento adequado de fatores de coagulação seguros. (20, 28-31, 41)

## 2.5 QUADRO CLÍNICO

As hemofilias A e B são clinicamente indistintas uma da outra, o diagnóstico definitivo devendo ser realizado através da dosagem específica do fator VIII ou IX da coagulação. Existem semelhanças e diferenças entre as duas hemofilias, sendo as principais semelhanças o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), o padrão de sangramentos e a herança genética ligada ao X. As principais diferenças dizem respeito à farmacocinética dos fatores de coagulação, a ocorrência muito superior na hemofilia A, os tipos de mutações genéticas que causam a desordem – geralmente menos complexas na hemofilia B, o risco de desenvolvimento de alo-anticorpos tipo inibidores, mais comuns na hemofilia A, e o risco mais elevado de reação anafilactóide e nefrose relacionados à presença de inibidores na hemofilia B. (18, 44-48)

A gravidade das manifestações hemorrágicas se correlaciona com o grau de deficiência de atividade do fator de coagulação, sendo classificada como leve, moderada ou severa. Assim, a hemofilia é dita severa quando estes níveis são inferiores a 1%. Nestes casos os sangramentos costumam ocorrer de forma espontânea em músculos e articulações. Na hemofilia moderada, os fatores de coagulação tem níveis entre 1 e 5%, e os sangramentos

espontâneos podem ocorrer de forma eventual sendo a apresentação mais comum sangramentos prolongados após pequenos procedimentos cirúrgicos ou trauma. Na hemofilia leve a atividade do fator situa-se entre 5 e 40%. (1) Nestes casos os sangramentos espontâneos são raros e ocorrem de forma mais proeminente apenas após traumas ou cirurgias de maior porte. Esta classificação auxilia na previsão do risco de sangramento, guiando a conduta terapêutica. Embora a maioria dos pacientes portadores de hemofilia severa requeiram a reposição regular de fatores de coagulação, cerca de 15% apresentam raros episódios hemorrágicos, permanecendo por períodos superiores a um ano sem qualquer tipo de reposição. A herança concomitante de genes com expressão trombofílica pode ser a responsável por este fenótipo. A deficiência de proteínas C ou S, antitrombina III, inibidor do fator tissular ou de ativador do plasminogênio tecidual, bem como polimorfismos tipo fator V Leiden ou do receptor do receptor endotelial da proteína C podem conferir um fenótipo clínico “moderado ou leve” a pacientes portadores de diagnóstico laboratorial de hemofilia severa. (49)

Os cuidados com o paciente hemofílico devem, idealmente, ter início ainda no período pré-natal. Como as hemofilias são doenças recessivas ligadas ao cromossomo X, as mães portadoras têm 50% de chance de gerar um bebê com hemofilia. As mulheres cientes do seu status de portadora do gene da hemofilia possuem a oportunidade de otimizar os cuidados na gravidez, parto e puerpério a fim de minimizar o risco aumentado de sangramentos para a mãe e o bebê. Infelizmente, a ciência do risco antenatal de hemofilia para todos os pacientes é impossível, uma vez que 30 a 50% dos novos casos diagnosticados ocorrem como consequência de novas mutações, afetando ou a mãe portadora, ou o bebê. (50, 51)

Na presença de uma gestação na qual a mãe tenha o status de portadora suspeito ou confirmado, a determinação do sexo fetal deve ser realizada como parte dos cuidados pré-natais, a fim de auxiliar nas condutas para a gestação e parto. A determinação do sexo pode ocorrer por ecografia na idade gestacional de 18 a 20 semanas, ou através da pesquisa de DNA fetal no sangue materno já a partir da sétima semana. O diagnóstico do sexo fetal ainda no primeiro trimestre permite o diagnóstico preciso de hemofilia nos bebês masculinos também no primeiro trimestre, através da biópsia de vilosidades coriônicas. As mães que desejem evitar o risco de abortamento associado a este procedimento, mas que ainda assim queiram precisão no diagnóstico pré-natal para melhor manejo do parto e puerpério, podem realizar amniocentese no terceiro trimestre. (50, 52) A escolha da melhor via de parto para um bebê com risco ou diagnóstico firmado de hemofilia permanece causa de discussão. (53-58)

Ainda existem controvérsias a respeito dos riscos de sangramento intra- e extra-cranianos relacionados aos diferentes tipos de parto, e as opiniões e recomendações variam. (50, 53-58) O único consenso é de que o parto instrumentalizado, por fórceps ou outros dispositivos, e o trabalho de parto vaginal prolongado são claramente contraindicados pelo risco aumentado de sangramentos cranianos associados aos mesmos. Um segundo estágio de trabalho de parto (também chamado de período expulsivo, que se inicia após a dilatação máxima e se completa com a expulsão do feto) maior do que 3h de duração nas primíparas e maior do que 2h nas demais mulheres parece estar associado a um aumento de risco para hemorragia craniana nestes bebês. (50, 53) Não há estudos que permitam indicar vantagens do parto normal não complicado sobre a cesariana eletiva em termos de risco para o bebê. É possível ainda que o parto normal não complicado ofereça menor risco de sangramento para a mãe portadora, quando comparado à cesariana eletiva. (50, 51, 53-58)

Uma vez nascido o bebê, idealmente uma amostra de sangue de cordão umbilical deve ser imediatamente obtida para testes de *screening* de coagulação e dosagem de fator VIII e/ou IX. A testagem através do sangue de cordão evita possíveis traumas associados à punção venosa no recém-nascido, mas oferece o risco de contaminação pelo sangue materno e consequente imprecisão nos resultados. A aplicação de vitamina K intramuscular, realizada habitualmente em recém-nascidos, deve ser evitada até que estes resultados estejam disponíveis. O prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) deve, no entanto, ser interpretado de acordo com as curvas de normalidade por idade gestacional. Os níveis de fator VIII no recém-nascido e nas crianças nascidas pré-termo são idênticos aos de adultos, ou até discretamente elevados. Já os níveis de fator IX no recém-nascido são diminuídos em relação aos adultos, e ainda inferiores nas crianças nascidas pré-termo. (59, 60) Assim, embora seja possível realizar os diagnósticos de hemofilia B leve e moderada no período perinatal, o diagnóstico de hemofilia B leve requer confirmação com a repetição dos exames laboratoriais aos 3 ou 6 meses de vida. (50, 59-61)

O padrão de sangramentos dos neonatos com hemofilia é diferente do observado tipicamente em crianças maiores, nas quais predominam os sangramentos musculoesqueléticos. A maior parte dos sangramentos no período neonatal é iatrogênica, consequências de punção venosa, punção do calcânhar para coleta dos testes de triagem neonatal, ou para administração de vitamina K intramuscular. (62) Sangramentos no coto umbilical ou pós-cirúrgicos, céfalo-hematomas pós-parto e hematomas intracranianos ou retro-oculares também são descritos. (19, 63-68) Em um recém-nascido com sangramento

cl clinicamente significativo, em que haja suspeita de hemofilia devido a um TTPA prolongado, é apropriado administrar plasma fresco congelado até que os resultados das provas específicas estejam disponíveis. Doses maiores que as habituais são necessárias na hemofilia severa e a administração de 15 a 25 ml/kg de plasma fresco pode ser necessária para a obtenção de níveis homeostáticos dos fatores VIII e IX. Há ainda pouca informação sobre a farmacocinética da terapia de reposição dos fatores de coagulação específicos no período neonatal. Dessa forma, os esquemas de administração são baseados em esquemas empregados em crianças maiores e adultos. (69-71) Há algumas evidências de que recém-nascidos, e em especial crianças pré-termo, tenham uma menor recuperação e um *clearance* aumentado do fator de coagulação administrado, necessitando dessa forma de doses maiores do que as habituais. (50, 69-71)

As meninas recém-nascidas, potenciais portadoras do gene da hemofilia, parecem ter pequeno risco de sangramento no período neonatal. Não existem relatos de sangramento neonatal severo em meninas portadoras de hemofilia A ou B, não havendo, portanto, indicação de cuidado diferenciado nos períodos pré-natal, de parto ou pós-parto. (50, 54, 56)

Na hemofilia, os sangramentos considerados potenciais ameaças à vida são os intracranianos, os de cabeça e pescoço (pelo risco de hematoma extenso com compressão da via aérea) e os de trato gastrointestinal. Os sangramentos considerados graves são os mais comuns: articulares e musculares, bem como os de membranas mucosas como cavidades oral e nasal e trato urinário. A frequência aproximada de sangramentos por topografias é de: 70 a 80% em articulações, acometendo especialmente articulações simples como tornozelos, joelhos e cotovelos, e mais raramente articulações multi-axiais como ombros, quadris e punhos; 10 a 20% musculares; 5 a 10% outros sangramentos maiores; e a frequência de sangramentos de sistema nervoso central é inferior a 5%. (27, 72) Repetidos sangramentos articulares podem levar a artropatia hemofílica severa, resultando em graves deformidades e perdas funcionais.

A hemorragia intracraniana ainda é uma das principais causas de morbimortalidade entre os pacientes com hemofilia. Em países com um sistema de saúde considerado adequado, ocorre em 3,5 a 4% de todos os meninos recém-nascidos com hemofilia, uma frequência 40 a 80 vezes maior do que a esperada para a população de neonatos em geral. Sua ocorrência também é elevada após o período neonatal, afetando 3 a 10% dos pacientes com este diagnóstico, principalmente entre os pacientes que se encontram em um regime de tratamento

sob demanda, ou seja, sem profilaxia. O risco é maior entre os pacientes portadores de alo-anticorpos tipo inibidores, e o sangramento espontâneo é descrito com maior frequência do que o pós-traumático. Embora mais frequente nos pacientes jovens, uma proporção importante dos sangramentos intracranianos ocorre nos pacientes adultos, sugerindo que os fatores de risco habituais da idade, tais como hipertensão, também assumem importância à medida que esta população de pacientes envelhece. (19-22, 63-68)

No período neonatal, se considerados os estudos realizados em países com um atendimento em saúde tido como adequado, a maioria dos casos desta complicação ocorreu em casos esporádicos de hemofilia (sem história familiar prévia) (55), e em pacientes nascidos por trabalho de parto traumático, seja por tempo de duração prolongado ou por instrumentalização do mesmo. (19, 55)

Ultrapassado o período neonatal, o diagnóstico de hemofilia severa e a presença de alo-anticorpos tipo inibidores são os fatores de risco relatados nos principais estudos epidemiológicos e séries de casos. (19-22, 63-68)

Em uma coorte francesa, mais de 50% das hemorragias intracranianas ocorreu em pacientes maiores de 15 anos de idade. Outros fatores de risco também identificados são história prévia de hemorragia intracraniana, trombocitopenia (muitas vezes relacionadas a infecção pelos vírus HIV ou HCV), e hipertensão arterial. O traumatismo craniano como fator de risco foi identificado com maior frequência em crianças do que em adultos. (67)

A maioria dos estudos populacionais investigando a prevalência e os fatores de risco associados à hemorragia intracraniana foram realizados em pacientes tratados em períodos anteriores à instituição, em larga escala, da profilaxia primária como terapia de reposição de escolha para os pacientes portadores de hemofilia severa. Um grande estudo de coorte realizado com 10262 pacientes norte-americanos com um seguimento mediano de 4,9 anos demonstrou que, para a população da coorte como um todo, a profilaxia primária não esteve associada a um menor risco de hemorragia intracraniana. (73) Este resultado parece ter sido ocasionado pela ausência de indicação de profilaxia primária nos pacientes portadores de hemofilia moderada. Quando a análise foi restrita aos portadores de hemofilia severa, o efeito protetor desta modalidade terapêutica foi demonstrado. Pacientes com doença severa, não portadores do vírus HIV, apresentaram uma redução de risco de 48%. Pacientes sem inibidores que receberam profilaxia primária tiveram uma redução de risco da ordem de 50%.

Os dados deste estudo de coorte indicaram que meninos entre 2 e 9 anos de idade estavam entre os com maior risco de desenvolver esta complicação. Cerca de um quarto (26%) dos pacientes com o diagnóstico de hemorragia intracraniana estavam em programa de profilaxia primária prévia ao evento. Entretanto, o desenho do estudo não permitiu avaliar a aderência ao tratamento destes pacientes. Além disso, os níveis atingidos com a profilaxia primária podem reduzir o risco de sangramento espontâneo, mas não pareceram capazes de proteger contra episódios de origem traumática. Neste estudo, a presença de alo-anticorpos tipo inibidores foi o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de hemorragia intracraniana e a profilaxia primária na vigência de inibidores não foi capaz de oferecer um efeito protetor. Nos pacientes com hemofilia severa, também foi constatada a interação com a sorologia para HIV. O efeito protetor do tratamento em profilaxia primária foi perdido quando o paciente com hemofilia severa era também portador de HIV. Este achado sugere, bem como outros estudos prévios, um aumento de risco de hemorragia intracraniana entre os pacientes HIV positivos. (73)

O papel do traumatismo como fator desencadeante é bem conhecido, sua proporção variando, entretanto, de acordo com os estudos publicados. Naquele estudo, 58,7% dos eventos relatados tinham associação prévia com trauma. A mortalidade encontrada, de 19,6%, é consistente com a descrita em outros estudos, sendo que 95% dos pacientes que evoluíram a óbito tinham mais do que 20 anos de idade, o que contrasta com estudos prévios. (19-22, 63-68) É possível que o crescente uso da profilaxia nas populações pediátricas tenha contribuído para a redução da mortalidade da hemorragia intracraniana entre as crianças. (73)

Os sangramentos musculoesqueléticos, em especial os articulares, são os mais frequentes e típicos na hemofilia severa. As características de um episódio de sangramento articular (hemartrose) agudo incluem uma sensação prodrômica descrita como “aura”, que pode consistir em sensação de formigamento, peso ou outro desconforto, percebidos antes mesmo dos achados clássicos de dor, edema, calor articular e diminuição da amplitude de movimento ou perda de função em relação ao estado articular basal. Nos pacientes com artropatia avançada, pode ser difícil distinguir a dor decorrente de artrite crônica daquela relacionada a um episódio hemorrágico agudo. A rápida resolução dos sintomas relacionada à infusão de concentrado de fator sugere hemartrose aguda como origem dos sintomas. Já a melhora da dor associada à atividade, logo após um período prolongado de repouso articular, característica da artrite crônica, são características clínicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre as duas situações. (49) É importante ressaltar que o processo patológico



segue mesmo após a cessação do sangramento, uma vez que a inflamação ocasionada pela presença de sangue na cavidade articular leva a sinovite crônica, que por sua vez aumenta o risco de novos sangramentos nesta mesma topografia. (16, 74-78) A ocorrência de sangramentos de repetição em uma determinada articulação leva ao conceito de “articulação alvo”. (1) Esta é definida como uma articulação em que pelo menos três ou mais episódios de sangramento articular espontâneo ocorreram em um período de seis meses consecutivos. Se esta mesma articulação apresentar dois ou menos episódios de sangramento, em um período de doze meses consecutivos, deixa de ser considerada uma articulação alvo. Alterações irreversíveis são chamadas de artropatia hemofílica. As alterações intra-articulares nesta situação são caracterizadas por proliferação da sinóvia e destruição da cartilagem articular causadas por episódios repetidos de hemartroses. A artropatia hemofílica crônica ocasionada pela repetida exposição ao sangue no espaço articular, em relação à histologia, apresenta características comuns às artrites inflamatórias (como a artrite reumatoide), e também às artrites degenerativas (como a osteoartrite).

O excesso de citocinas inflamatórias está presente tanto na artrite reumatoide quanto na artropatia hemofílica. (15) Embora o mecanismo fisiopatológico ainda não esteja totalmente compreendido, a presença de hemossiderina em decorrência dos sangramentos de repetição leva à produção de fatores pró-inflamatórios tais como Interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), bem como o Fator de Necrose Tumoral. Estes aparentemente apresentam um efeito catabólico sobre a matriz da cartilagem articular. Ainda, o tecido sinovial se torna hipervascularizado, viloso e friável, o que o torna ainda mais suscetível a sangramentos, criando um círculo vicioso. (79) Um estudo em ratos demonstrou que a administração sistêmica de um antagonista do receptor da IL-6 ocasionou clinicamente um menor edema articular, menor comprometimento sinovial e de cartilagem quando examinadas por histologia. (15)

Os efeitos tóxicos da presença de sangue no espaço articular já foram demonstrados *in vitro* e *in vivo*. A exposição da cartilagem articular humana à presença de sangue leva à diminuição da síntese de proteoglicanas, bem como à apoptose dos condrócitos. A hiperplasia sinovial combinada a destruição do espaço articular leva à importante morbidade. Habitualmente este processo tem início com a deambulação, e, se não tratado adequadamente, pode levar à completa destruição articular ainda na adolescência. (74-78) Assimetrias nas epífises de crescimento secundárias a sinovite crônica podem ocasionar desalinhamentos angulares. A persistência do processo de sinovite pode ocasionar o estreitamento do espaço

articular e sua posterior perda completa com desaparecimento da cavidade articular, incongruência angular e, finalmente, anquilose completa da articulação. (79)

Vários escores específicos em hemofilia são disponíveis para avaliação de função e dano articular, os principais descritos abaixo: (80-86)

Clínicos	<p>WFH Physical Examination Score (escore de Gilbert)</p> <p>Hemophilia Joint Health Score (HJHS)</p>
Radiológicos	<p>Escore de Pettersson</p> <p>Escores para ecografia e ressonância nuclear magnética.</p>
Funcionais	<p>Haemophilia Activities List (HAL) Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL)</p> <p>Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)</p>
Qualidade de vida	<p>Health-related quality of life: (HaemoQol, Canadian Hemophilia Outcomes), Kids' Life Assessment Tool (CHO-KLAT)</p>

Tabela 2 - Escores para a avaliação de função e dano articular.

Os dois principais escores clínicos, WFH Physical Examination Score (escore de Gilbert) e Hemophilia Joint Health Score (HJHS) (TABELA II) são capazes de discriminar as severidades de hemofilia leve, moderada e severa, bem como os pacientes hemofílicos que se encontram em regime de profilaxia ou não. (80, 86) Entretanto, a correlação com as taxas de

sangramento não é muito precisa. A metodologia de Gilbert fornece dois escores, um total e um articular. (86) Sua realização requer apenas um goniômetro e uma fita métrica, mas só pode se dar através de pessoal treinado. Entretanto, sua confiabilidade nunca foi testada. Não se trata de um escore muito sensível e é especialmente útil naqueles pacientes com artropatia já estabelecida Além de não ser um escore adaptado para pacientes em programa de tratamento de profilaxia primária com pequenos graus de comprometimento articular. Embora já tenha sido testado em crianças nos Estados Unidos e Europa, acometidas por diferentes graus de severidade de hemofilia, (86) nunca foi efetivamente validado.

O escore HJHS (80) existe em três versões e tem excelente confiabilidade. Sua execução não requer nenhum equipamento em especial, mas é bastante trabalhosa. As medidas de amplitude de movimento devem ser interpretadas de acordo com os valores de referência e suas variações relacionadas à idade. Sua nova versão, HJHS 2.1, fornece um escore total, um escore articular específico e um escore global de marcha que é um aperfeiçoamento recente. Este instrumento é mais sensível que o escore de Gilbert e é capaz de detectar sinais precoces de dano articular. Assim sendo, é capaz de monitorar alterações articulares em um acompanhamento longitudinal, mesmo naqueles pacientes sob regime de profilaxia primária. Este escore foi aplicado em diferentes populações e foi validado em crianças em sua primeira versão. (80, 81) Não é um escore adequadamente validado para adultos. (87)

Os sangramentos de partes moles com frequência ocorrem nas extremidades e podem ser superficiais, no compartimento fascial, ou musculares. (15) Os sangramentos musculares podem ser de difícil diagnóstico. A definição proposta é de um episódio de sangramento muscular, determinado clinicamente ou por imagem, geralmente associado à dor, edema ou diminuição de movimento em relação ao basal apresentado pelo paciente. (1) Os músculos quadríceps, psoas e o complexo sóleo-gastrocnêmio são os mais comumente afetados nas extremidades inferiores, e o deltoide e flexores do antebraço nas extremidades superiores. Estes sangramentos podem atingir grandes proporções e levar a graves complicações como a síndrome compartimental. Sangramentos musculares de repetição podem ocasionar fibrose e contraturas. Os sangramentos de partes moles, nos quais se incluem os musculares, podem ocasionar ainda paralisia de nervos, pseudotumores e miosite ossificante.

Paralisias de nervos em hemofilia geralmente advêm de uma compressão extrínseca secundária a hemorragia intramuscular. Habitualmente apresentam recuperação com a

adequada reposição de fatores e reabilitação. Os nervos mais comumente acometidos são o mediano, ulnar, ciático e radial. A recuperação motora é mais comum do que a sensorial. Os pseudotumores resultam de hemorragias subperiosteais progressivas, ocorrendo principalmente na asa do osso ilíaco e ossos dos membros inferiores como fêmur, tíbia, calcâneo e talos dos pés. Habitualmente apresentam-se como massas firmes, aderidas e indolores com crescimento lento e progressivo, podendo levar à necrose por compressão das estruturas adjacentes como músculos ou ossos. A terapia inclui a reposição dos fatores de coagulação, e mais raramente, a indicação de radioterapia ou cirurgia para ressecção. A calcificação heterotópica, também conhecida como miosite ossificante, associada ao sangramento intramuscular, ocorre especialmente na segunda década de vida em consequência de trauma. (15, 88-91)

## 2.6 TRATAMENTO

O tratamento moderno da hemofilia teve início nos anos 70, com o desenvolvimento em escala industrial dos concentrados liofilizados dos fatores VIII e IX derivados de plasma. Existem diferentes protocolos de reposição de fatores de coagulação. No uso sob demanda, o tratamento é provido no momento em que se detecta um sangramento clinicamente aparente. Existem ainda diversos regimes de tratamento profilático.

O desenvolvimento de terapias de reposição regular de fatores de coagulação, chamadas de profilaxia, mudou a história natural da hemofilia severa. A profilaxia primária consiste no tratamento contínuo regular, iniciado na ausência de doença articular osteocondral documentada, determinada pelo exame clínico ou estudo de imagem, iniciada antes do segundo episódio clinicamente evidente de sangramento articular, e antes dos três anos de idade. A profilaxia secundária consiste no tratamento contínuo regular iniciado após o segundo episódio clinicamente evidente de sangramento articular, mas antes do início de comprometimento articular permanente, detectado por exame clínico ou de imagem. A profilaxia terciária consiste no tratamento contínuo regular iniciado após o início de comprometimento articular permanente detectado por exame clínico ou de imagem. E, por fim, a profilaxia intermitente ou periódica consiste no uso de fatores de coagulação para prevenir sangramentos, por um período não superior a 45 dias contínuos. (1)

Além dos regimes de tratamento descritos, a dispensação de fatores de coagulação para uso domiciliar tem um grande impacto na qualidade da assistência aos pacientes hemofílicos. (3, 6-8, 28-30) Esta modalidade permite o acesso imediato do paciente ao fator de coagulação, otimizando o início precoce do tratamento. Isto resulta em diminuição imediata da dor, da necessidade de ingresso hospitalar para tratamento de complicações, e do dano e incapacidade permanente a longo prazo.

A ampla disponibilidade de produtos industrializados, como já citado, permitiu que pacientes realizassem seu tratamento em casa, alcançando um controle mais precoce das hemartroses e a conseqüente redução dos danos musculoesqueléticos. Infelizmente, nos anos 80, os ganhos na qualidade de vida e sobrevida foram interrompidos quando milhares de pacientes foram contaminados pelos vírus de hepatites e HIV transmitidos pelos concentrados de fatores derivados de pools de milhares de doadores. A implementação de métodos de purificação (incluindo crioprecipitação, troca de íons, permeação por gel ou cromatografia por afinidade de anticorpos monoclonais), bem como de inativação viral (técnica de solvente-detergente, tratamento por calor ou pasteurização), ou remoção por ultrafiltração, foram associados a uma triagem mais rigorosa dos doadores de sangue, em especial através de técnicas de detecção de ácido nucleico (*nucleic acid detection* – NAT) para os vírus passíveis de transmissão. Entretanto, a clonagem dos genes dos fatores VIII e IX, ocorrida em 1984, permitiu o maior avanço já obtido no tratamento da hemofilia, com a produção de fatores de coagulação de origem recombinante (92-94) Em 1989, foi publicado o primeiro trabalho descrevendo sua eficácia clínica em dois pacientes portadores de hemofilia A severa. (92)

Atualmente, existem três gerações de fatores de coagulação recombinantes comercialmente disponíveis: os produtos de primeira geração utilizam proteínas de origem animal no meio de cultura celular e soro de albumina humana para estabilização do fator em sua formulação final; produtos de segunda geração nos quais ainda se utilizam proteínas de origem animal no meio de cultura celular, mas não possuem soro de albumina humana em sua formulação final e, por fim, os produtos de terceira geração que são produzidos sem qualquer outra proteína que não o fator de coagulação, seja no meio de cultura ou na formulação final. (16, 95)

Independente da origem (derivada de plasma ou por tecnologia recombinante) dos produtos empregados, as dosagens recomendadas para o tratamento de complicações hemorrágicas são expressas em unidades de fator por kg de peso do paciente. As doses

descritas na tabela 3 correspondem às doses de fator VIII preconizadas para hemofilia A severa, devendo ser dobradas em caso de reposição de fator IX na hemofilia B severa:

Tipo de sangramento	Dose de fator VIII (em UI/kg)	Dose de fator IX (em UI/kg)
Hemartroses ou hematomas leves ou moderados	20-30	40-60
Hemartroses ou hematomas severos	30-50	60-100
Exteriorização de sangramento com anemia ou sangramento moderado pós traumático	50-100	100-200
Traumatismo craniano, hemorragia cerebral ou profilaxia cirúrgica	50-100	100-200
Profilaxia primária	25 a 30, 3x semana	50 a 60, 3x semana
Indução de imunotolerância	De 25 a cada 48h até 50-200 diariamente, de acordo com o protocolo empregado.	Geralmente não é realizada em pacientes com hemofilia B

Tabela 3 – Doses de fator preconizadas para o tratamento dos principais sangramentos em hemofilia.

Na hemofilia A leve, outras drogas também podem ser empregadas no controle dos episódios hemorrágicos. A desmopressina, um análogo sintético do hormônio vasopressina, aumenta as concentrações plasmáticas dos fatores VIII e von Willebrand em duas a seis

vezes, a partir da liberação endógena. (96-98) É uma droga livre de riscos de contaminação e seu uso está bem descrito desde a década de 70. Entretanto, nem todos os pacientes apresentam esta elevação nos fatores de coagulação a partir do nível basal, estando indicada a realização de um teste terapêutico precedente à utilização efetiva. (18) Outros agentes, tais como os antifibrinolíticos, são importantes adjuvantes no controle dos sangramentos relacionados à extração dentária ou outros sangramentos mucocutâneos. (2) Finalmente, o uso de selantes de fibrina que promovem hemostasia durante os procedimentos cirúrgicos, também desempenham importante papel no tratamento deste grupo de pacientes. (96, 99, 100)

Os 50 anos de experiência clínica (50, 73, 101-108) associados aos ensaios clínicos recentemente conduzidos (101, 107), forneceram evidências de que a prevenção de sangramentos em uma idade precoce através de profilaxia regular previne ou pelo menos minimiza o desenvolvimento de artropatia, com seus conhecidos impactos físicos e psicológicos, permitindo aos pacientes hemofílicos uma vida praticamente normal, incluindo a prática de esportes e a adequada inserção no mercado de trabalho. Os programas de profilaxia são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO) e Federação Mundial de Hemofilia (WFH) desde 1994. A profilaxia primária, iniciada antes dos dois anos de idade ou do primeiro sangramento articular, é atualmente considerada a primeira escolha baseada em evidências para o tratamento de crianças com hemofilia severa. (101, 107) No entanto, estudos de farmacodinâmica têm enfatizado a necessidade de uma abordagem individualizada. A correlação positiva entre número de sangramentos em geral e articulares e tempo no qual os níveis de fator VIII permanecem abaixo de 1 UI/dL demonstra que os protocolos de profilaxia devem ser realmente individualizados. (102, 105) A meia-vida e o *clearance* do fator VIII ou IX são determinantes significativos, especialmente entre as crianças de 1 a 6 anos de idade, além dos problemas relacionados à adesão ao esquema proposto. Assim, crianças sob o mesmo regime de profilaxia podem apresentar desfechos clínicos muito distintos em termos de sangramentos. (102, 105) Apesar de mais de 50 anos de pesquisa e experiência clínica, além de numerosos estudos, não dispomos ainda de dados suficientes para corroborar ou refutar a hipótese inicial de que a reposição sistemática de fatores de coagulação seria capaz de transformar um paciente portador de hemofilia severa em um fenótipo moderado, com os mesmos desfechos de sangramentos em geral e articulares. Um estudo de coorte que acompanhou pacientes com hemofilia severa em regime de profilaxia, comparados a pacientes com hemofilia moderada, demonstrou que, apesar das altas doses de fatores de coagulação empregados, os pacientes com hemofilia severa ainda

apresentavam um número superior de sangramentos articulares e não-articulares, bem como maior perda funcional, quando comparados aos pacientes de fenótipo moderado. Curiosamente, entretanto, a qualidade de vida e o nível de atividade física não diferiram entre o grupo de pacientes. (104, 105)

Os regimes pioneiros de profilaxia primária foram desenvolvidos na Suécia. Nos anos 60, pesquisadores daquele país relataram que pacientes com hemofilia leve ou moderada apresentavam uma muito menor frequência de sangramentos articulares e raramente desenvolviam artropatia severa. Estas observações clínicas levaram ao racional para a indução terapêutica de um fenótipo de hemofilia moderada através da administração regular e prolongada de fatores de coagulação, visando à diminuição dos sangramentos e à melhora dos desfechos articulares. (109) No entanto, a prova definitiva da eficácia da profilaxia primária na prevenção do dano articular ocorreu apenas recentemente, com a publicação de dois ensaios clínicos randomizados e controlados. (101, 107)

O primeiro estudo, publicado em 2007, demonstrou através da randomização de 65 meninos com hemofilia severa e idade inferior a 2 anos e 6 meses, que a administração profilática de fator de coagulação em dias alternados foi superior ao tratamento intensivo sob demanda. Ao final do estudo, os meninos foram reavaliados aos 6 anos de idade e 93% dos pacientes no grupo de profilaxia não apresentaram dano articular avaliado por ressonância nuclear magnética, versus 55% no grupo tratado sob demanda. Ainda, a frequência de sangramento articular, bem como de outros sangramentos, foi inferior no grupo tratado com profilaxia. (107) Outro estudo randomizou 40 meninos com mediana de idade maior, entre 48 e 50 meses, para um esquema de profilaxia primária ajustado para manutenção da atividade sérica de fator VIII superior a 1%, versus tratamento habitual sob demanda. Ao final de uma mediana de seguimento de 82 meses, a incidência geral de episódios de sangramento e a detecção de dano articular por radiografia foram inferiores no grupo submetido ao regime de profilaxia, cujo benefício máximo ocorreu no grupo de pacientes que tiveram esta modalidade terapêutica iniciada antes dos 3 anos de idade. (101) Entretanto, além dos claros benefícios associados aos regimes de profilaxia primária com três a quatro infusões de concentrados de fatores por semana, fatores negativos como o alto custo desta modalidade terapêutica e complicações relacionadas à disponibilidade de acesso venoso levaram à busca de esquemas alternativos, baseados em infusões semanais e posterior escalonamento de doses conforme necessidade. O relato interino de 25 pacientes tratados de acordo com este paradigma e seguidos por 5 anos evidenciou que 40% dos mesmos permaneceram no esquema de



tratamento com uma aplicação semanal, e apenas 28% tiveram seu regime escalonado para quatro aplicações semanais. Ao final deste período, todos os pacientes tinham suas articulações normais ao exame clínico, porém apresentaram o dobro de episódios de hemartroses e um número superior de articulações alvo quando comparadas aos resultados do estudo norte-americano. (102)

Embora diferentes protocolos de reposição de fator tenham sido avaliados, um dado consistente entre os estudos é de que a idade de início do programa de profilaxia é um preditor independente do desenvolvimento de artropatia, sendo inclusive mais importante que o regime adotado (dose e frequência das infusões). (50, 73, 101-108) Garantida a inserção precoce em um programa de profilaxia, o regime de aplicações pode ser personalizado com base no padrão de sangramentos apresentado pelo paciente. Esta estratégia tem sido frequentemente adotada para minimizar os problemas com acesso venoso e educação para tratamento domiciliar, associados ao início da profilaxia em idades muito precoces.

Aproximadamente um terço dos pacientes em regime de profilaxia primária opta por migrar para um tratamento sob demanda ao atingir a idade adulta. Destes, cerca de um terço retorna ao tratamento profilático. De acordo com um estudo de coorte com pacientes adultos jovens portadores de hemofilia severa, com mediana de idade em torno de 25 anos, após uma mediana de seguimento de 3,6 anos fora do programa de profilaxia primária, houve um menor consumo de fator, mas também um maior número de hemartroses nestes pacientes. (103)

Os benefícios dos programas de profilaxia parecem evidentes também para os pacientes adolescentes e adultos. O primeiro estudo a embasar a implementação de profilaxia em pacientes com dano articular já estabelecido foi um trabalho internacional, com duração de seis anos, no qual foram avaliados os desfechos ortopédicos neste grupo de pacientes, sendo evidenciada uma menor progressão das artropatias já estabelecidas. (72)

Atualmente, a maior morbidade relacionada à hemofilia ainda é a artropatia hemofílica. (87) A administração regular de fatores de coagulação, a profilaxia, diminui consideravelmente as hemartroses, a artropatia hemofílica crônica e outros sangramentos. (107, 108, 110) Depois de instalada a artropatia crônica, as principais modalidades terapêuticas disponíveis são a reabilitação fisioterápica, a radiosinoviotese e a cirurgia ortopédica. (111)

Inúmeras situações devem ser contempladas no atendimento ao paciente hemofílico, que é intrinsecamente multidisciplinar. As principais incluem: cuidados com o acesso venoso, uma vez que a maioria dos fatores de coagulação ainda é atualmente administrada por esta via; adequada caracterização e registro dos episódios de sangramentos; uso adequado dos fatores de coagulação e documentação da resposta aos mesmos; atento seguimento do status musculoesquelético; avaliação clínica e por imagem dos músculos e articulações; manejo das infecções adquiridas por via transfusional, em especial hepatites C e B e HIV e a manutenção da saúde da cavidade oral.

A fisioterapia em hemofilia é peça chave na prevenção e tratamento das principais complicações relacionadas à doença. (2, 112) Está focada em quatro principais áreas: flexibilidade, força, treino sensório-motor e equilíbrio. Os exercícios de flexibilidade incluem a extensão estática ou dinâmica com o objetivo de aumentar a amplitude de movimento e diminuir o encurtamento muscular. Por outro lado, os exercícios de força previnem uma amplitude de movimento exagerada, o que poderia ocasionar traumatismo da sinóvia com posterior hemartrose. O treino sensório-motor promove a estabilidade e melhora da função articular através da melhora da propriocepção ocasionada por uma combinação de exercícios de alongamento e equilíbrio. (112) O uso de órteses inclui as talas estáticas, que podem ser utilizadas imediatamente após o sangramento visando o repouso articular que contribui para a cessação do sangramento nas primeiras 24 a 48 horas, e as talas funcionais, que podem auxiliar na prevenção de sangramentos, especialmente em crianças pequenas. Em pacientes com artropatia crônica já estabelecida, a principal indicação de órteses é a manutenção da marcha. O uso de dispositivos como bengalas, muletas, ou órteses para estabilização de joelhos ou tornozelos pode facilitar a deambulação dos pacientes.

A indicação de cirurgias eletivas ortopédicas requer manejo interdisciplinar que contemple o cirurgião, anestesista, hematologista e fisioterapeuta. O acometimento por inibidores não contraindica a realização do procedimento, no entanto o torna muito mais complexo.

No manejo da sinovite hemofílica crônica, a radiosinoviotese habitualmente é a primeira intervenção realizada. Esta consiste na injeção intra-articular, habitualmente sob anestesia local, de substâncias radioativas. Estas promovem uma irradiação localizada da sinóvia, levando a sua involução e controle dos sintomas locais. Sua principal indicação é a sinovite crônica, decorrente de hemartroses de repetição que se tornaram não responsivas ao

tratamento habitual com reposição de fatores de coagulação. O candidato ideal para este procedimento é o paciente jovem que ainda não apresenta erosão da cavidade articular. A radiosinoviotese permite a redução no número de sangramentos pela redução na membrana sinovial e, dessa forma, no número de hemartroses. (113-116) Numerosos radioisótopos podem ser empregados, entre os quais saís de ouro (Au-198), ítrio (Y-90), rênio (Re-186), disprósio (Dy-66) e fósforo (P-32), e um paciente pode ser submetido a diferentes procedimentos em diferentes articulações. Este procedimento está associado a bons resultados clínicos, com uma eficácia que atinge 75 a 80%. Comparado à sinovectomia aberta, é um procedimento menos invasivo, preserva melhor a amplitude de movimento e não requer hospitalização. Com estas vantagens, é especialmente atrativo no manejo dos pacientes acometidos por inibidores. Sua principal complicação é o extravasamento do radioisótopo para fora da cavidade articular, o que pode ocasionar uma queimadura. (79, 113-115, 117)

Quando três sessões consecutivas de radiosinoviotese são incapazes de tratar adequadamente a sinovite, a possibilidade de uma sinovectomia artroscópica deve ser considerada. A sinovectomia artroscópica apresenta resultados semelhantes ao procedimento por radiosinoviotese, mas requer hospitalização, anestesia geral e uma reabilitação mais trabalhosa. Entretanto, é um procedimento comprovadamente efetivo na redução de frequência e gravidade dos episódios de hemartrose. (79) Os princípios do tratamento da artropatia hemofílica severa são semelhantes àqueles aplicados à osteoartrite degenerativa, visando controle da dor e função articular. A maior experiência descrita é com a prótese total de joelho, mas procedimentos em quadril, cotovelos e tornozelos também já foram realizados com sucesso. (117-121)

A terapia gênica como modalidade terapêutica, além da reposição de concentrados de fatores de coagulação, das intervenções profiláticas e reabilitação no contexto fisioterápico, bem como uso de agentes hemostáticos de apoio como antifibrinolíticos vem sendo intensamente investigada. Uma vez desenvolvida a técnica de clonagem de genes humanos, no início da década de 80, aqueles responsáveis pela síntese dos fatores de coagulação foram dos primeiros a sofrerem este processo. A partir de sua clonagem, teve início a produção dos fatores de coagulação recombinantes e surgiram os primeiros estudos envolvendo terapia gênica no tratamento da hemofilia. Desde então, muitas estratégias têm sido empregadas com o objetivo de promover a “cura” da hemofilia através da inserção de genes normais e expressão persistente de níveis clinicamente relevantes de fatores VIII e IX por células somáticas. (122)

A hemofilia é uma doença especialmente atrativa para o conceito da terapia gênica, pois seu fenótipo é totalmente atribuível à falta do produto de síntese de um único gene. Mesmo elevações muito modestas nos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação promovem uma melhora significativa na diátese hemorrágica. Além disso, o controle estreito na produção deste produto gênico não é necessário, uma vez que os níveis dos fatores de coagulação oscilam amplamente e dificilmente atingiriam um nível considerado tóxico. A expressão de fatores de coagulação mediada pelo fígado ofereceria a vantagem da indução de tolerância, reduzindo os riscos da formação de inibidores. Ainda, a mensuração da eficácia terapêutica é facilmente realizada através da verificação dos níveis séricos dos fatores de coagulação. (122)

No final de 2011, foram relatados os seis primeiros casos de pacientes portadores de hemofilia B que obtiveram uma expressão expressiva e persistente de fator IX, obtida através da administração endovenosa de vetores tipo adenovírus modificados para a expressão daquele gene. (122) No ano seguinte, outros quatro casos foram relatados. (123) Diferentes estratégias para transferência gênica têm sido estudadas, muitas delas sem sucesso. Atualmente, tem sido estudado o emprego de vetores tipo lentivírus para transdução em células tronco hematopoiéticas ou hepáticas. (124-126) Uma das dificuldades relacionadas a este tratamento é o fato de cerca de 40% da população em geral já ter sido exposta a este vírus, apresentando anticorpos neutralizantes que inviabilizam seu emprego com finalidade terapêutica. (127, 128) Os riscos deste tratamento em curto prazo já foram bem determinados, consistindo basicamente em uma resposta imunológica exacerbada, que habitualmente responde bem ao uso de corticoesteróides. Entretanto, os riscos em longo prazo são pouco conhecidos, uma vez que o número de pacientes é pequeno e o tempo de seguimento ainda é curto. Os temores por possíveis complicações em longo prazo são ainda mais significativos em uma comunidade que foi dizimada pela infecção pelo vírus HIV. (122)

Uma das principais preocupações relacionadas à terapia gênica baseada na incorporação de vetores virais diz respeito ao risco de mutagênese por inserção. Esta consiste na desregulação das funções endógenas do gene como resultado da inserção da nova sequência de ácidos nucleicos. Estudos iniciais empregando retrovírus geneticamente modificados no tratamento de pacientes portadores de imunodeficiência severa combinada ligada ao X apresentaram um grave efeito adverso que consistiu em uma doença tipo leucemia T (*T-cell leukemia-like illness*). (129) Posteriormente demonstrou-se que os retrovírus empregados integravam-se ao genoma hospedeiro em áreas próximas às ocupadas por proto-

oncogenes. Dessa forma, atualmente sabe-se que vírus recombinantes podem ser oncogênicos se inseridos na proximidade de outro gene regulatório do ciclo celular.

Os vetores lentivirais, de forma oposta aos retrovírus, não se incorporam em áreas próximas aos proto-oncogenes ou genes reguladores de proliferação celular, possuindo, dessa forma, um potencial oncogênico muito menor. (129, 130) As células tronco hematopoiéticas modificadas por lentivírus atualmente consistem na aplicação mais avançada desta tecnologia. Ainda, os estudos em transplante de medula óssea em crianças demonstraram que as células tronco hematopoiéticas podem sobreviver por toda a vida do indivíduo, e que estas mesmas células geneticamente modificadas podem se replicar ou diferenciar, conforme demonstrado em estudos de terapia gênica voltados para outras patologias. (122, 131-136) Uma nova e promissora técnica faz uso de linfócitos T modificados através de imunoterapia, tornando-os agentes biológicos capazes de reconhecimento de antígenos relacionados a tumores, persistência após a sua infusão, potencial de migração para sítios de tumores e habilidades de função de efetores junto aos microambientes tumorais. Esta faz uso de transpóson e transposase em uma técnica conhecida como *Sleeping Beauty*, que permite a inserção de transgenes sem a utilização de vetores virais. (137)

## 2.7 INIBIDORES

No tratamento da hemofilia, o desenvolvimento de inibidores aos fatores de coagulação é uma das complicações mais temidas. Estes consistem em alo-anticorpos IgG que se desenvolvem durante a terapia de reposição de concentrados de fatores empregados no tratamento da hemofilia. A presença destes anticorpos torna os pacientes resistentes à terapêutica convencional, inativando os fatores de coagulação através de mecanismos de proteólise. (138) Esta complicação pode ser detectada nos pacientes considerados previamente não tratados, ou seja, que iniciam seu tratamento e sofrem as primeiras exposições aos concentrados de fatores de coagulação (habitualmente as primeiras 5 a 20). Também pode ser detectada na população de pacientes previamente tratados, ou seja, já submetidos a um número maior de exposições aos concentrados. (139-141)

Tradicionalmente, as taxas de desenvolvimentos dos inibidores em pacientes não previamente tratados são calculadas a partir de coortes que incluem todos os pacientes com

hemofilia severa antes de seu primeiro tratamento, seguindo-os até o desenvolvimento de inibidores ou ao alcance de um número pré-determinado de infusões, geralmente 50, sem o desenvolvimento dos mesmos. (139, 142) Alguns aspectos influenciam o surgimento dos mesmos: fatores genéticos tais como a presença de mutações como grandes deleções ou mutações tipo *nonsense*; a idade do primeiro tratamento (143); características do concentrado de fator administrado tais como o processo de inativação viral, bem como o uso alternado de diferentes produtos. (139, 143-145) Embora já tenha sido sugerido que os concentrados de fatores de coagulação de origem recombinante poderiam ser mais imunogênicos que os fatores derivados de plasma, um estudo comparando a incidência do desenvolvimento de inibidores em 574 pacientes expostos aos dois tipos de produtos não demonstrou diferença entre os mesmos. (146, 147) Pacientes já previamente expostos aos concentrados de fatores de coagulação apresentam uma incidência muito baixa de desenvolvimento de inibidores ao longo do tempo. (148, 149)

A presença dos inibidores pode ocorrer de forma assintomática, ou seja, podem não acentuar o padrão de sangramentos habitual para determinado paciente. Neste caso, costumam ser encontrados em exame de rotina visando especificamente sua detecção. Sua presença também pode ser suspeitada pelo aumento de incidência de sangramentos e perda de resposta ao tratamento habitual. (139-141, 144-153) Inibidores também podem ocorrer como auto-anticorpos em pacientes não hemofílicos. (139, 140, 150, 151)

O número de novos inibidores desenvolvidos ao longo de determinado período de tempo (incidência) reflete o surgimento de inibidores transitórios e também os persistentes. Quanto mais frequente for a testagem para os mesmos, aparentemente maior é a sua incidência. O número de inibidores detectados em uma população durante determinado período de tempo (prevalência) reflete principalmente os inibidores de longa duração. A incidência de inibidores contra fator VIII em pacientes com hemofilia A severa nos primeiros anos de vida foi relatada em várias séries como sendo de 10 a 50%, habitualmente de 20 a 30%. A prevalência é inferior, em torno de 10 a 20%. (141, 144-149, 151-153) Na hemofilia B, a prevalência de inibidores é de cerca de 4%. (140, 141) A avaliação periódica da presença de inibidores permite a identificação dos inibidores de baixo título, que são tratados com maiores taxas de sucesso através dos programas de imunotolerância. (153)

Fatores genéticos influenciam o desenvolvimento de inibidores de forma muito importante, sendo que o risco de desenvolvê-los é muito maior entre os pacientes com

hemofilia severa do que entre as formas leves e moderadas. Se o feto for exposto a alguma forma do fator de coagulação, ainda que incompleta ou não funcional, este tem uma chance muito maior de ser reconhecido como próprio (“*self*”), e o paciente se tornar tolerante. Os inibidores são especialmente frequentes (30 a 40%) nos pacientes portadores de mutações genéticas que impedem completamente a produção do fator de coagulação, tais como grandes deleções, inversões e mutações de tipo “*nonsense*”. (137, 145-149, 154-156) Outras mutações menos dramáticas podem permitir a produção de traços ou trechos da proteína original que a tornam capazes de serem reconhecidas. Raramente, mutações tipo “*missense*” levam a um fenótipo de hemofilia moderada, porém associado a uma alta prevalência de inibidores devido ao não reconhecimento do fator pelo linfócito T, com isso levando a defeitos no reconhecimento intra-útero. (137, 154-156) Esta predisposição genética é corroborada pelas observações de que os inibidores de altos títulos tipicamente tem início em fases precoces, depois de reduzido número de exposições aos fatores de coagulação exógenos. Em estudos prospectivos em crianças hemofílicas nunca expostas a fatores de coagulação (geralmente bebês), altos títulos de inibidores têm início após apenas 8 ou 9 dias de exposição ao fator. Raros inibidores, em especial os de baixo título, podem ter início em uma fase mais tardia, geralmente após períodos de exposição intensiva ao produto em decorrência de algum tratamento específico. (140, 141)

Quanto aos inibidores adquiridos pela administração de concentrados de fatores existem ainda, nos dias atuais, controvérsias em relação ao risco de desenvolvimento de inibidores de acordo com o tipo de concentrado utilizado para o tratamento. (144-146, 152, 153) As primeiras dúvidas surgiram com os fatores de coagulação liofilizados submetidos a métodos de inativação viral pelo calor, que poderiam ocasionar a desnaturação de parte das proteínas do fator VIII, o que o tornaria mais antigênico. Estes temores não se confirmaram já que não houve aumento na prevalência de inibidores nos pacientes expostos. (144-146, 152, 153) Entretanto, no início da década de 90, produtos submetidos a técnicas de inativação por fracionamento com poros de sílica, e a técnica de pasteurização associada à de solvente-detergente, levaram a detecção de um excesso de inibidores e, portanto, seu posterior abandono. (146) Quando os fatores de coagulação de origem recombinante foram introduzidos, também geraram preocupações neste sentido, mas estes temores não foram confirmados. (146, 147)

Os inibidores são anticorpos de tipo IgG que reagem com sítios ativos da molécula de fator VIII, primariamente os epítomos dos domínios A2, A3, C1 e C2. A identificação destes

epítomos foi crítica para o desenvolvimento de moléculas recombinantes menos antigênicas através de sequências de aminoácidos alternativos nestas topografias. Anticorpos contra o fator VIII têm uma chance pequena de fixar complemento ou sofrer precipitação. A união do fator VIII a seu inibidor não está associada a reações alérgicas, diferentemente do que ocorre com o fator IX, cuja ligação pode gerar inclusive anafilaxia. Esta grave reação pode ocorrer imediatamente após o desenvolvimento do inibidor, na primeira infusão de fator IX após este evento; ou seja, antes mesmo da identificação deste inibidor. O complexo fator IX-inibidor pode precipitar e eventualmente causar síndrome nefrótica. (141) A reação do fator VIII com seu inibidor é tempo-dependente tanto *in vitro* quanto *in vivo*, o que é relevante tanto para sua detecção quanto para seu tratamento. Quanto maior o título do inibidor, mais rapidamente inativa o fator VIII. Caso o título seja baixo a moderado, uma dose elevada do fator pode ser capaz de interferir na coagulação antes de ser inativado. Dois padrões de cinética podem ser observados: na cinética “simples” ou de “tipo 1”, os inibidores neutralizam completamente o fator VIII e também são completamente neutralizados; inibidores de cinética de “tipo 2” ou “complexa” não neutralizam completamente o fator VIII e, após a reação, ainda retém alguma capacidade residual de neutralização, ou seja, persiste uma atividade inibitória residual. Neste caso, embora alguma atividade do fator VIII ainda possa ser detectada, o paciente pode sangrar tão profusamente quanto se não houvesse a mesma. A cinética de tipo 2 é mais comum nos auto-anticorpos do que nos alo-anticorpos, o que caracteriza a hemofilia adquirida. (140, 141)

Adicionalmente, a resposta imune ao fator de coagulação exógeno pode ser fraca ou robusta. Na hemofilia, a maioria dos inibidores é dita de “alta resposta”. Ou seja, após poucos dias de exposição ao fator de coagulação exógeno, o nível dos inibidores aumenta bruscamente, atingindo o pico durante o primeiro mês. Na ausência de novas exposições, este nível gradualmente cai na maioria dos pacientes e, após alguns anos, pode permanecer indetectável. (140, 141) Raramente, inibidores de baixo título podem ser de “baixa resposta”. Neste caso, seus níveis não se elevam de forma significativa após a exposição ao fator de coagulação exógeno e o tratamento pode seguir com os fatores de coagulação habituais, desde que em doses mais elevadas. Auto-anticorpos geralmente não se elevam após a exposição a fatores de coagulação exógenos. (140, 141)

Em relação ao diagnóstico laboratorial utilizado para detectar inibidores, o teste de *screening* mais comum é a realização de um tempo de tromboplastina parcial ativado em uma mistura do plasma do paciente com plasma de controles normais, incubados a 37 graus



Celsius, por uma a duas horas. Em um paciente com hemofilia, a presença de um tempo de tromboplastina parcial ativado prolongado após esta mistura sugere a presença de um inibidor contra o fator de coagulação acometido. O ensaio de outros fatores de coagulação também pode ser prejudicado, podendo estar baixos se o plasma do paciente não estiver bastante diluído. Os inibidores são quantificados pelo teste de Bethesda, no qual um “pool” de plasma normal (utilizado como fonte de fator VIII) é incubado com plasma não diluído do paciente durante duas horas a 37 graus e após testado para atividade residual do fator VIII. (141, 157) Uma unidade de inibidor (unidade Bethesda, UB) é definida como a quantidade capaz de destruir a metade do fator VIII presente na mistura, corrigida a deterioração do fator VIII em um controle que consiste em plasma normal incubado com um tampão. Este ensaio pode ser modificado para a avaliação de um inibidor para fator IX. (141, 157) Inibidores de cinética simples são quantificados com facilidade por esta técnica, enquanto a quantificação de inibidores de cinética complexa ocorre com mais dificuldade. Na modificação Nijmegen do teste de Bethesda, introduzida em 1995, (141, 157) o controle consiste de plasma normal incubado com plasma deficiente em fator VIII, depletado através de técnicas imunológicas, no lugar de um tampão. Ainda, o plasma normal empregado é tamponado com imidazol para um pH de 7,4. Entretanto, a medida da recuperação e meia-vida de um bolus de fator VIII infundido em um paciente é ainda mais sensível para a identificação de inibidores do que os testes de *screening* descritos. (157)

A abordagem terapêutica em presença de inibidores se baseia em dois pilares. O primeiro consiste no tratamento dos episódios hemorrágicos com aumento da dose do fator convencional ou emprego de agentes de *bypass*, sendo atualmente disponíveis o FEIBA (*factor eight inhibitor bypassing activity*), também conhecido como complexo protrombínico parcialmente ativado (150, 158, 159) e o fator VII recombinante ativado (160-164) O segundo consiste no tratamento direcionado especificamente ao inibidor ou auto-anticorpo, podendo ser realizado através de imunossupressão, protocolos de imunotolerância ou plasmáfereze. (139, 151)

Fatores de coagulação ativados como Xa ou VIIa são capazes de desencadear hemostasia mesmo na ausência dos fatores VIII ou IX ou na presença de inibidores contra os mesmos. São por isso capazes de “ultrapassar” – “*bypass*” a necessidade dos fatores VIII ou IX. O concentrado de complexo protrombínico contém os fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X, localizados na mesma faixa durante o fracionamento do plasma. Durante este processo, uma porção de cada um destes fatores se ativa espontaneamente,

ativação esta que pode ser deliberadamente amplificada para a criação de um complexo protrombínico ativado (APCC), também conhecido como complexo coagulante anti-inibidor. Estes complexos começaram a ser empregados no tratamento de pacientes hemofílicos com inibidores ainda na década de 70. Um efeito colateral observado no uso de complexos protrombínicos ativados em pacientes com hemofilia e inibidores é uma resposta anamnésica levando a um aumento dos seus títulos, uma vez que estes produtos derivados de plasma podem conter fator VIII residual.

Um único fator de coagulação também pode ser separado e ativado. No início dos anos 80, tentou-se utilizar concentrados de fator Xa, mas os mesmos não apresentaram impacto clínico em humanos. (159) Na mesma época, concentrados plasmáticos de fator VIIa obtiveram sucesso no tratamento de pacientes hemofílicos com inibidores. (162-164) A molécula recombinante de fator VIIa foi então desenvolvida. (164) O fator VIIa requer a presença de tromboplastina tissular para iniciar a ativação do fator X. Uma vez que a tromboplastina tissular é abundante nos sítios de injúria, mas não em outros locais, este consiste em um importante mecanismo de segurança para uma droga com tamanho poder de ativação da hemostasia. Efeitos adversos dos produtos de *bypass* em geral, em especial após seu uso intensivo, incluem trombose venosa profunda, coagulação intravascular disseminada, e o desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, mesmo em pacientes muito jovens. (141, 144-149, 151-153)

Uma metanálise realizada com o objetivo de comparar a eficácia dos produtos de *bypass* (fator VII ativado versus concentrado de complexo protrombínico ativado) (165) concluiu que, dada a escassez de estudos com qualidade adequada, não existem evidências conclusivas a respeito da superioridade de um dos produtos em relação ao outro no que tange ao controle dos sangramentos articulares.

A realização de plasmaferese ou a administração de altas doses de imunoglobulina humana pode reduzir imediatamente os títulos dos inibidores através de anticorpos anti-idiotípicos. O uso de desmopressina (DDAVP) permite a liberação de fator VIII e fator de von Willebrand intracelulares para o plasma, sendo útil para a elevação temporária nos níveis de fator VIII daqueles pacientes que são capazes de produzi-lo, ou seja, pacientes com doença de von Willebrand e hemofilia moderada, acometidos por inibidor de baixo título. A reposição exógena de grandes quantidades do fator (VIII ou IX) pode ser utilizada em pacientes acometidos por inibidores com títulos não muito elevados (geralmente até 5 unidades

Bethesda), em uma tentativa de alcançar um nível plasmático de 30 U/dL ou mais do fator desejado. A quantidade de fator necessária para esta correção guarda pouca correlação com os títulos de inibidor apresentados pelo paciente. Ainda, se estes forem de baixo título, muitas vezes o fator administrado de forma exógena é capaz de atuar na hemostasia antes de ser neutralizado. (140, 141)

A profilaxia primária como modalidade terapêutica no tratamento dos inibidores era alvo de discussão. Pacientes com hemofilia A e altos títulos de inibidores possuem alto risco de complicações hemorrágicas severas e desenvolvimento de artropatia hemofílica crônica. (166) Estes pacientes também apresentam retardo na transição entre os estágios de maturação sexual de Tanner, menor velocidade máxima de crescimento e menores níveis séricos de testosterona quando comparados a meninos hemofílicos não acometidos por inibidores. (167) Um estudo randomizado comparando profilaxia primária versus tratamento sob demanda, ambos empregando complexo protrombínico ativado, demonstrou uma menor incidência de sangramentos articulares e outros no grupo tratado sob o regime de profilaxia primária. (166)

Outra modalidade terapêutica no tratamento dos inibidores consiste na indução de tolerância imunológica ao fator de coagulação. Esta pode ser obtida na maioria dos pacientes com alo-anticorpos contra fator VIII através da administração frequente (geralmente diária) deste produto por um longo período de tempo. Durante o primeiro mês de tratamento, a presença de uma resposta anamnésica é muito comum, mas no segundo mês os níveis de inibidores tendem a cair rapidamente, e depois, de forma mais lenta. A tolerância completa consiste em um nível de inibidor sustentadamente indetectável acompanhado de meia-vida normal do fator VIII infundido. A duração do tratamento visando alcançar este objetivo varia de poucas semanas até mais de um ano. Depois de alcançado, está indicada a profilaxia para prevenção da recorrência. Alguns pacientes atingem e mantêm uma tolerância parcial, ou seja, o inibidor não desaparece totalmente, mas permanece em baixos níveis, ou seja, se torna um inibidor de baixo título. Grandes registros de pacientes sob tratamento de imunotolerância indicam que, quanto menor o título do inibidor ao início do tratamento, e quanto menor o título histórico mais elevado do inibidor do paciente, maior é a chance da obtenção de êxito neste tratamento. A dose mais adequada do fator a ser administrada durante o período de imunotolerância também ainda é controversa. Aparentemente, quanto mais elevada, maior é a chance de obtenção de êxito, embora este achado não seja consenso em todos os estudos. (168).

### 3 JUSTIFICATIVA

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária causada por concentrações diminuídas de fatores de coagulação específicos. É uma doença considerada rara. O custo do tratamento é elevado, especialmente pelo gasto com os produtos necessários para a correção da discrasia sanguínea e pela necessidade de equipes de saúde multidisciplinares adequadamente capacitadas para o atendimento destes pacientes. Cerca de oitenta por cento dos pacientes com hemofilia severa vivem em países em desenvolvimento, onde os recursos costumam ser limitados, situação que reflete a realidade brasileira.

Os registros clínicos têm um importante papel no monitoramento e mensuração da qualidade dos serviços prestados na área da saúde, assim como dos desfechos pretendidos com as intervenções propostas. A importância destes registros para a qualidade do atendimento em hemofilia é claramente reconhecida, pois permitem que se levantem as necessidades clínicas com base em informações demográficas, bem como o planejamento da aquisição dos produtos terapêuticos e demais recursos requeridos.

Neste trabalho foram avaliadas as características epidemiológicas dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2007. A justificativa deste trabalho é a de que não foram encontrados estudos epidemiológicos publicados sobre a realidade nacional ou regional dos pacientes hemofílicos, referentes ao período acima descrito, em nosso país.

Ainda foram descritos dados demográficos, o diagnóstico das hemofilias e sua severidade, presença e quantificação de inibidores e status sorológico dos pacientes, bem como outras complicações associadas a esta doença e seu tratamento. No período descrito, o tratamento da hemofilia ainda era realizado sob demanda, não existindo os programas de profilaxia e tampouco a disponibilidade de produtos de coagulação de tecnologia recombinante, atualmente presentes.

O conhecimento das características epidemiológicas dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul, anteriores aos registros atualmente realizados pelo Programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde, permite a melhor

compreensão da realidade atual destes pacientes, bem como a comparação dos dados obtidos com os descritos na literatura e com a atual realidade do tratamento da hemofilia no estado e no país.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características epidemiológicas dos pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2007, uma vez que não foram encontrados estudos epidemiológicos publicados sobre a realidade nacional ou regional dos pacientes hemofílicos, anteriores ao acima descrito, em nosso país.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características demográficas destes pacientes como idade e procedência, estratificando por regiões do estado.
2. Avaliar a prevalência de complicações crônicas da hemofilia:
  - i. inibidores contra fVIII e fIX
  - ii. Infecções Virais por hepatites B e C, HIV, HTLV.
3. Avaliar o histórico familiar dos pacientes com hemofilia A e B
4. Investigar a prevalência de complicações musculoesqueléticas e descrever articulações mais acometidas
5. Comparar pacientes com hemofilia A e B quanto ao acometimento musculoesquelético (presença de artropatia hemofílica) considerando o número de articulações acometidas.

## 5 REFERÊNCIAS

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-9.
2. Brasil. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Ministério da Saúde; 2005.
3. Brasil. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2011-2012. Ministério da Saúde; 2014.
4. Antunes SV. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. *Haemophilia.* 2002;8(3):199-204.
5. Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil - epidemiology and treatment developments. *Journal of blood medicine.* 2014;5:175-84.
6. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2008. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2009.
7. Brasil. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2009-2010. Ministério da Saúde; 2012.
8. Brasil. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2007. Ministério da Saúde; 2008.
9. Barca DAAV, Rezende SM, de Jesus Simões B, Kelly Neves Pinheiro TD, Sternick G, Santo ML, et al. Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. *Cad Saude Colet.* 2010;18:434-5.
10. Boehlen F, Graf L, Berntorp E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *European journal of haematology Supplementum.* 2014;76:2-15.
11. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet (London, England).* 2003;361(9371):1801-9.
12. Shapiro AD. Platelet function disorders. *Haemophilia.* 2000;6 Suppl 1:120-7.
13. Stobo JD, Hellmann DB, Ladenson PW, al e. The principles and practice of Medicine. 23 ed: Appleton & Lange; 1996.
14. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia.* 2002;8(3):308-21.

15. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104(5):1243-52.
16. Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood reviews*. 2013;27(4):179-84.
17. Lillicrap D. The basic science, diagnosis and clinical management of von Willebrand disease. *World Federation of Hemophilia (WFH)*. 2004:1-12.
18. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9824):1447-56.
19. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British journal of haematology*. 2008;140(4):378-84.
20. Chorba TL, Holman RC, Strine TW, Clarke MJ, Evatt BL. Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A. *Am J Hematol*. 1994;45(2):112-21.
21. Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophilia. *Archives of neurology*. 1960;3(2):141-57.
22. de Tezanos Pinto M, Fernandez J, Perez Bianco PR. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis*. 1992;22(5):259-67.
23. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, Association of Hemophilia Clinic Directors of C. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood*. 2006;108(2):460-4.
24. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M, et al. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood*. 1993;81(2):412-8.
25. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet (London, England)*. 1997;350(9089):1425-31.
26. Sabin CA, Yee TT, Devereux H, Griffioen A, Loveday C, Phillips AN, et al. Two decades of HIV infection in a cohort of haemophilic individuals: clinical outcomes and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14(8):1001-7.
27. Hoots WK. Emergency care issues in hemophilia. *Treatment of Hemophilia Montreal: World Federation of Hemophilia (WFH)*. 2007:43.
28. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2012. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2013.



29. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2013. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2014.
30. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2014. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2015.
31. Skinner MW. Haemophilia: provision of factors and novel therapies: World Federation of Hemophilia goals and achievements. *Br J Haematol.* 2011;154(6):704-14.
32. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia.* 2000;6(3):131-4.
33. De Kleijn P, Odent T, Berntorp E, Hilliard P, Pasta G, Srivastava A, et al. Differences between developed and developing countries in paediatric care in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18 Suppl 4:94-100.
34. O'Mahony B, Black C, editors. Expanding hemophilia care in developing countries. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2005: New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, c1974-.
35. Eyster ME, Schaefer JH, Ragni MV, Gorenc TJ, Shapiro S, Cutter S, et al. Changing causes of death in Pennsylvania's hemophiliacs 1976 to 1991: impact of liver disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Blood.* 1992;79(9):2494-5.
36. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Dolin PJ, Spooner RJ, Rizza CR. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature.* 1995;377(6544):79-82.
37. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Lee CA, Makris M, et al. The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS.* 2004;18(3):525-33.
38. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briet E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med.* 1995;123(11):823-7.
39. Katsarou O, Touloumi G, Antoniou A, Kouramba A, Hatzakis A, Karafoulidou A. Progression of HIV infection in the post-HAART era among a cohort of HIV+ Greek haemophilia patients. *Haemophilia.* 2005;11(4):360-5.
40. Quintana M, del Amo J, Barrasa A, Perez-Hoyos S, Ferreros I, Hernandez F, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia.* 2003;9(5):605-12.
41. Chandy M. Opciones de tratamiento para la atención de la hemofilia en países en vías de desarrollo. *Federación Mundial de Hemofilia.* 2005.

42. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2008;14 Suppl 3:10-8.
43. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion*. 1999;39(11-12):1160-8.
44. White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560.
45. Stonebraker JS, BOLTON-MAGGS PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010;16(1):20-32.
46. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*. 2009;326(5954):817.
47. Ramgren O. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. *Acta Med Scand*. 1962;171:237-42.
48. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*. 1952;2(4799):1378-82.
49. Shetty S, Vora S, Kulkarni B, Mota L, Vijapurkar M, Quadros L, et al. Contribution of natural anticoagulant and fibrinolytic factors in modulating the clinical severity of haemophilia patients. *Br J Haematol*. 2007;138(4):541-4.
50. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-15.
51. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):374-82.
52. BUSTAMANTE-ARAGONES A, Rodriguez de Alba M, GONZALEZ-GONZALEZ C, TRUJILLO-TIEBAS M, DIEGO-ALVAREZ D, Vallespin E, et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia*. 2008;14(3):593-8.

53. Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA, Barnes CD, Baker RI, Sarson MI, et al. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust.* 2009;191(8):460-3.
54. Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia.* 1999;5(6):410-5.
55. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr.* 1994;83(6):609-11.
56. MacLean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. *Haemophilia.* 2004;10(5):560-4.
57. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1709-14.
58. James AH, Hoots K. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery. *Haemophilia.* 2010;16(3):420-4.
59. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 1987;70(1):165-72.
60. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood.* 1988;72(5):1651-7.
61. Bidlingmaier C, Bergmann F, Kurnik K. Haemophilia A in two premature infants. *Eur J Pediatr.* 2005;164(2):70-2.
62. Chalmers EA, Williams MD, Richards M, Brown SA, Liesner R, Thomas A, et al. Management of neonates with inherited bleeding disorders--a survey of current UK practice. *Haemophilia.* 2005;11(2):186-7.
63. Antunes SV, Vicari P, Cavaleiro S, Bordin JO. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia.* 2003;9(5):573-7.
64. Eyster ME, Gill FM, Blatt PM, Hilgartner MW, Ballard JO, Kinney TR. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Blood.* 1978;51(6):1179-88.
65. Federici A, Mannucci PM, Minetti D, Sina C, Villani R, Zavanone M. Intracranial bleeding in haemophilia. A study of eleven cases. *J Neurosurg Sci.* 1983;27(1):31-5.

66. Ghosh K, Nair AP, Jijina F, Madkaikar M, Shetty S, Mohanty D. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia*. 2005;11(5):459-62.
67. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet MF, Briquel ME, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005;11(5):452-8.
68. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr*. 1988;113(2):333-6.
69. Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Novakova I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia*. 2008;14(2):378-80.
70. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 1998;4(6):850-3.
71. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, Batorova A, Dolan G, Fischer K, et al. Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):374-82.
72. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-9.
73. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol*. 2011;152(2):211-6.
74. Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):571-8.
75. Lafeber F, Miossec P, Valentino L. Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008;14(s4):3-9.
76. Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, et al. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br*. 1998;80(3):540-5.
77. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
78. Roosendaal G, Van Rinsum A, Vianen M, Van Den Berg H, Lafeber F, Bijlsma J. Haemophilic arthropathy resembles degenerative rather than inflammatory joint disease. *Histopathology*. 1999;34(2):144-53.

79. Vanderhave KL, Caird MS, Hake M, Hensinger RN, Urquhart AG, Silva S, et al. Musculoskeletal care of the hemophiliac patient. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20(9):553-63.
80. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-25.
81. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-30.
82. Lundin B, Babyn P, Doria AS, Kilcoyne R, Ljung R, Miller S, et al. Compatible scales for progressive and additive MRI assessments of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005;11(2):109-15.
83. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-57.
84. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980(149):153-9.
85. Soler R, Lopez-Fernandez F, Rodriguez E, Marini M. Hemophilic arthropathy. A scoring system for magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2002;12(4):836-43.
86. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
87. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. *Br J Haematol*. 2007;136(6):777-87.
88. Katz SG, Nelson IW, Atkins RM, Duthie RB. Peripheral nerve lesions in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 1991;73(7):1016-9.
89. Park JS, Ryu KN. Hemophilic pseudotumor involving the musculoskeletal system: spectrum of radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):55-61.
90. Massey GV, Kuhn JG, Nogi J, Spottswood SE, Narla LD, Dunn NL, et al. The spectrum of myositis ossificans in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):189-93.
91. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
92. White GC, 2nd, McMillan CW, Kingdon HS, Shoemaker CB. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med*. 1989;320(3):166-70.

93. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med.* 1990;323(26):1800-5.
94. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(7):453-9.
95. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates. 9 ed 2012.
96. Lethagen S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(1):101-6.
97. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood.* 1997;90(7):2515-21.
98. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *American journal of hematology.* 2007;82(8):731-5.
99. Sculman S. Hemofilia leve. Montreal 2012.
100. Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. Montreal: Federación mundial de Hemofilia; 2012.
101. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):700-10.
102. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1228-36.
103. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van den Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005;130(1):107-12.
104. Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Kurnik K, et al. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematologica.* 2015;100(3):e84-6.
105. Coppola A, Franchini M. Target of prophylaxis in severe haemophilia: more than factor levels. *Blood Transfus.* 2013;11(3):327-9.
106. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus.* 2013;11(3):364-9.

107. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357(6):535-44.
108. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia—cost versus benefit. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(6):603-5.
109. Josephson N. The hemophilias and their clinical management. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2013;2013:261-7.
110. Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia.* 2005;11(2):79-83.
111. Silva M, Luck J, Llinás A. Sinovitis hemofílica crónica: El papel de la radiosinovectomía. *El tratamiento de la Hemofilia monografía.* 2004(33).
112. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43-54.
113. de la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. Radiosynovectomy in patients with chronic haemophilic synovitis: when is more than one injection necessary? *European journal of haematology.* 2011;86(5):430-5.
114. DE LA CORTE-RODRIGUEZ H, RODRIGUEZ-MERCHAN E, JIMENEZ-YUSTE V. What patient, joint and isotope characteristics influence the response to radiosynovectomy in patients with haemophilia? *Haemophilia.* 2011;17(5):e990-e8.
115. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nuclear medicine communications.* 2002;23(7):683-8.
116. Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, De la Corte-Rodriguez H, Coya J. Radioactive synoviorthesis for the treatment of haemophilic synovitis. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 3:32-7.
117. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(1):8-16.
118. Wang K, Street A, Dowrick A, Liew S. Clinical outcomes and patient satisfaction following total joint replacement in haemophilia--23-year experience in knees, hips and elbows. *Haemophilia.* 2012;18(1):86-93.

119. Viliani T, Zambelan G, Pandolfi C, Martini C, Morfini M, Pasquetti P, et al. In-patient rehabilitation in haemophilic subjects with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2011;17(5):e999-e1004.
120. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(8):1085-9.
121. Sikkema T, Boerboom A, Meijer K. A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study. *Haemophilia*. 2011;17(2):300-3.
122. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(25):2357-65.
123. High K, Nathwani A, Spencer T, Lillicrap D. Current status of haemophilia gene therapy. *Haemophilia*. 2014;20(s4):43-9.
124. Matsui H, Hegadorn C, Ozelo M, Burnett E, Tuttle A, Labelle A, et al. A microRNA-regulated and GP64-pseudotyped lentiviral vector mediates stable expression of FVIII in a murine model of Hemophilia A. *Mol Ther*. 2011;19(4):723-30.
125. Johnston JM, Denning G, Doering CB, Spencer HT. Generation of an optimized lentiviral vector encoding a high-expression factor VIII transgene for gene therapy of hemophilia A. *Gene therapy*. 2013;20(6):607-15.
126. Shi Q, Fahs SA, Wilcox DA, Kuether EL, Morateck PA, Marenco N, et al. Syngeneic transplantation of hematopoietic stem cells that are genetically modified to express factor VIII in platelets restores hemostasis to hemophilia A mice with preexisting FVIII immunity. *Blood*. 2008;112(7):2713-21.
127. Jiang H, Couto LB, Patarroyo-White S, Liu T, Nagy D, Vargas JA, et al. Effects of transient immunosuppression on adenoassociated, virus-mediated, liver-directed gene transfer in rhesus macaques and implications for human gene therapy. *Blood*. 2006;108(10):3321-8.
128. Mingozi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*. 2013;122(1):23-36.
129. Cavazza A, Moiani A, Mavilio F. Mechanisms of retroviral integration and mutagenesis. *Human gene therapy*. 2013;24(2):119-31.
130. Radcliffe PA, Sion CJ, Wilkes FJ, Custard EJ, Beard GL, Kingsman SM, et al. Analysis of factor VIII mediated suppression of lentiviral vector titres. *Gene therapy*. 2008;15(4):289-97.



131. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Bougneres P, Schmidt M, Kalle CV, et al. Lentiviral hematopoietic cell gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Methods in enzymology*. 2012;507:187-98.
132. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*. 2013;341(6148):1233158.
133. Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, Ferrua F, Cicalese MP, Baricordi C, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science*. 2013;341(6148):1233151.
134. Kang HJ, Bartholomae CC, Paruzynski A, Arens A, Kim S, Yu SS, et al. Retroviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease: results from phase I/II trial. *Mol Ther*. 2011;19(11):2092-101.
135. Gaspar HB, Cooray S, Gilmour KC, Parsley KL, Adams S, Howe SJ, et al. Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Science translational medicine*. 2011;3(97):97ra79.
136. Huls MH, Figliola MJ, Dawson MJ, Olivares S, Kebriaei P, Shpall EJ, et al. Clinical application of Sleeping Beauty and artificial antigen presenting cells to genetically modify T cells from peripheral and umbilical cord blood. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2013(72):e50070.
137. Thompson AR, editor *Structure and function of the factor VIII gene and protein*. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2003.
138. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Misra N, Horn MP, Villard S, Pashov A, et al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2002;346(9):662-7.
139. Kasper CK. *Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX*. Treatment of Hemophilia Monograph World Federation of Hemophilia. 2004.
140. DiMichele DM. *Inhibitors in hemophilia: a primer*. 4 ed: World Federation of Hemophilia; 2007.
141. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling D, Liesner R. *The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation*. *British journal of haematology*. 2006;133(6):591-605.

142. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*. 2007;109(2):546-51.
143. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109(11):4648-54.
144. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120(4):720-7.
145. Iorio A, Marcucci M, Makris M. Concentrate-related inhibitor risk: is a difference always real? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(11):2176-9.
146. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens-Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(3):231-9.
147. Kessler C, Iorio A. The Rodin (Research Of Determinants of INhibitor Development among PUPs with haemophilia) study: the clinical conundrum from the perspective of haemophilia treaters. *Haemophilia*. 2013;19(3):351-4.
148. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci P, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(9):1655-62.
149. Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood*. 2011;117(23):6367-70.
150. Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia*. 2003;9(4):405-17.
151. Kempton CL, White GC, 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-7.
152. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130(3):422-7.
153. Soucie JM, Miller CH, Kelly FM, Aschman D, DiMichele D, Konkle BA, et al. National surveillance for hemophilia inhibitors in the United States: Summary report of an expert meeting. *Am J Hematol*. 2014;89(6):621-5.

154. Oldenburg J, Schwaab R. Molecular biology of blood coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(4):313-24.
155. Jayandharan GR, Srivastava A, Srivastava A. Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(1):64-78.
156. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012;119(12):2922-34.
157. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study I. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-61.
158. Wilde JT. Evidence for the use of activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* 2002;32 Suppl 1:9-12.
159. Turecek PL, Varadi K, Gritsch H, Schwarz HP. FEIBA: mode of action. *Haemophilia.* 2004;10 Suppl 2:3-9.
160. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtson E, Abrams ZS, Kenet G, et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):600-5.
161. Morfini M, Auerswald G, Kobelt RA, Rivolta GF, Rodriguez-Martorell J, Scaraggi FA, et al. Prophylactic treatment of haemophilia patients with inhibitors: clinical experience with recombinant factor VIIa in European Haemophilia Centres. *Haemophilia.* 2007;13(5):502-7.
162. Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, Kessler CM, Investigators HR. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia.* 2005;11(2):100-6.
163. Santagostino E, Mancuso M, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci P. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(2):367-71.

164. Siddiqui MA, Scott LJ. Recombinant factor VIIa (Eptacog Alfa): a review of its use in congenital or acquired haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Drugs*. 2005;65(8):1161-77.
165. Zhou ZY, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clinical therapeutics*. 2012;34(2):434-45.
166. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-92.
167. Donfield SM, Lynn HS, Lail AE, Hoots WK, Berntorp E, Gomperts ED, et al. Delays in maturation among adolescents with hemophilia and a history of inhibitors. *Blood*. 2007;110(10):3656-61.
168. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-28.

**6 ARTIGO**























## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das conquistas inegáveis ocorridas no tratamento da hemofilia em nosso país e no estado do Rio Grande do Sul nos últimos anos, este ainda apresenta disparidades, seja por dificuldades de acesso relacionadas a questões socioculturais ou geográficas, seja por questões de sub-registro ou sub-diagnóstico. Estudos epidemiológicos no Brasil nesta área são escassos, inclusive os regionais. Os registros clínicos e epidemiológicos têm um importante papel no monitoramento e mensuração da qualidade dos serviços prestados na área da saúde, assim como dos desfechos pretendidos com as intervenções propostas. A importância destes registros para a qualidade do atendimento em hemofilia é claramente reconhecida, pois permitem que se levantem as necessidades clínicas com base em informações demográficas, bem como o planejamento da aquisição dos produtos terapêuticos e demais recursos requeridos.

Neste estudo, pudemos conhecer as características epidemiológicas e clínicas da população de pacientes portadores de hemofilia no estado do Rio Grande do Sul em um período anterior ao compreendido por levantamentos publicados. Encontramos dados que refletem exatamente a transição entre realidades de países desenvolvidos e subdesenvolvidos no que tange ao tratamento da hemofilia no país.

O conhecimento da situação clínica e epidemiológica dos pacientes hemofílicos em nosso estado permite que tracemos estratégias específicas para seu melhor tratamento, bem como acompanhamos o impacto clínico dos avanços obtidos nos últimos anos com a implementação das recentes estratégias de tratamento pelo Ministério da Saúde através de seu Programa de Coagulopatias Hereditárias. Os pacientes hemofílicos sofreram, no passado, o efeito devastador da contaminação maciça pelos vírus HIV e HCV, bem como as sequelas ortopédicas da artropatia hemofílica não adequadamente tratada. Este cenário felizmente vem mudando a passos rápidos. Entretanto, passado e presente ainda coexistem, e os dados deste trabalho refletem esta realidade.



## **8 PERSPECTIVAS FUTURAS**

Os estudos epidemiológicos em hemofilia no Brasil são escassos e carecem de dados consistentes. A utilização de bases de dados, embora prática e atrativa devido a sua facilidade de consulta, possivelmente retrate um cenário não correspondente à realidade, uma vez que apenas disponibiliza os dados que foram alimentados no sistema. Dessa forma, sensibilizar os profissionais da saúde que trabalham na assistência ao paciente hemofílico quanto à necessidade de manter registros atualizados e completos, se torna uma necessidade crucial. O adequado registro do atendimento destes pacientes, e a realização de estudos epidemiológicos consistentes permitirão uma visão mais completa do quadro atual da hemofilia no país, o monitoramento das necessidades e os avanços obtidos recentemente no cuidado destes pacientes.

## ANEXOS

### FICHA DE REGISTRO

Iniciais:	Data de nascimento:	Idade em 31/12/2007:	Sexo:	Raça/cor:
Município de procedência:		Mesorregião:		

Hemofilia A ( ) B( )
Leve ( ) Moderada( ) Severa( )

Data do diagnóstico:	História familiar positiva:
Iniciais do familiar acometido:	Grau de parentesco: Idade:

Data									
Dosagem									
fator									
Título									
inibidor									

### Status sorológico

Data									
VDRL									
Chagas									
Anti-HB									
HBsAg									
Anti-									
HCV									
HIV I/II									
HTLV									
I/II									

### Artropatia hemofílica crônica

Ombro D ( ) E ( ) Cotovelo D ( ) E ( ) Punho D ( ) E ( ) Joelho D ( ) E ( ) Tornozelo D ( ) E ( ) Outros  
 Outras complicações musculoesqueléticas:

**Doses de concentrado de fator de coagulação utilizadas/ano**

2003	2004	2005	2006	2007

Complexo protrombínico parcialmente ativado:

Fator VII recombinante:

Antifibrinolíticos:

Desmopressina:

Hemocomponentes:

Outros:

Hemorragias graves:

SNC:

Gastrointestinal:

Ruptura de órgão ou hematoma capsular:

Síndrome compartimental:

Pseudotumor:

Óbito de qualquer causa: