

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

**IMPACTO DA ADOÇÃO DA ESTRATÉGIA DE PROFILAXIA PRIMÁRIA SOBRE
OS PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO
SUL: UMA COORTE DE BASE POPULACIONAL**

DAYENNE HELENA CATELLI

Porto Alegre

2021

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

**IMPACTO DA ADOÇÃO DA ESTRATÉGIA DE PROFILAXIA PRIMÁRIA SOBRE
OS PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO
SUL: UMA COORTE DE BASE POPULACIONAL**

DAYENNE HELENA CATELLI

Orientadora: Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla

Co-orientador: Prof. Dr. Leo Sekine

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

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Catelli, Dayenne Helena

IMPACTO DA ADOÇÃO DA ESTRATÉGIA DE PROFILAXIA
PRIMÁRIA SOBRE OS PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE NO
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL: UMA COORTE DE BASE
POPULACIONAL / Dayenne Helena Catelli. -- 2021.
127 f.

Orientadora: Lucia Mariano da Rocha Silla.

Coorientador: Leo Sekine.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Hemofilia. 2. Profilaxia. 3. Inibidores. 4.
Artropatias. 5. Adesão. I. Silla, Lucia Mariano da
Rocha, orient. II. Sekine, Leo, coorient. III.
Título.

DAYENNE HELENA CATELLI

**IMPACTO DA ADOÇÃO DA ESTRATÉGIA DE PROFILAXIA PRIMÁRIA SOBRE
OS PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO
SUL: UMA COORTE DE BASE POPULACIONAL**

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

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla (orientadora)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Leo Sekine (co-orientador)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Cláudia Caceres Astigarraga
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Eliane Bandinelli
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 24/08/2021

Dedico esta Tese aos meus Doutores mais importantes – Daniel Sander Hoffmann e Francisco Catelli. E a todos os pacientes do Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul, que me honraram ao compartilhar comigo parte de sua trajetória.

Agradeço aos meus amores incondicionais da vida: Daniel, Tamara, Francisco e Rodrigo.

E agradeço também aos profissionais que foram meus companheiros durante essa navegação em mares turbulentos, contribuindo para minha saúde física e emocional. Sem o seu trabalho excepcional, a conclusão desta etapa não teria sido possível. Meu reconhecimento e gratidão a esses colegas incríveis:

Barbara Coiro Spessato

Carol Corbett

Cristiane Bauermann Leitão

Elis Forcellini Pedrollo

José Caetano Dell’Aglío Junior

Paula Blasco Gross

Roberta Rigo Dalla Corte

Thiago Quedi Furian

i have to honor my mind and body

if i want to sustain this journey

life – rupi kaur

RESUMO

Base teórica: O tratamento da hemofilia severa no Brasil apresentou avanços importantes nos últimos anos. Passamos de uma realidade de tratamento episódico, com quantitativos de fatores de coagulação insuficientes, para uma situação de programas de profilaxia primária, imunotolerância e fatores de coagulação recombinantes. A adoção destas modalidades terapêuticas pretende melhorar os desfechos de sangramentos, em especial musculoesqueléticos, nesta população de pacientes. Entretanto, estas estratégias possuem implicações clínicas, como o desenvolvimento de inibidores, além das relacionadas aos custos do tratamento.

Objetivo: Avaliar os desfechos articulares e de inibidores, na população de pacientes do estado do Rio Grande do Sul com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa, submetidos ao regime de tratamento com profilaxia primária.

Métodos: Trata-se de uma coorte retrospectiva de base populacional, na qual foram incluídos todos os pacientes do estado do Rio Grande do Sul com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa, que cumpriram os critérios do programa de profilaxia primária estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Estes pacientes foram acompanhados desde a data de sua inclusão no programa, iniciado em 2012, até dezembro/2019, quando foi encerrado o seguimento. Os desfechos foram comparados, quando aplicável, aos encontrados em uma coorte histórica com a mesma base populacional, tratados na modalidade episódica, em um período anterior ao estabelecimento do programa de profilaxia primária.

Resultados: O regime de profilaxia primária nos pacientes com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa, no estado do Rio Grande do Sul, impactou em um menor número de inibidores, quando comparada ao regime prévio de terapia episódica. O desenvolvimento de artropatia, nesta modalidade terapêutica, foi inferior ao relatado em estudos prévios.

Conclusão: Este trabalho, com um desenho original, acompanhou através de uma coorte retrospectiva a população de crianças com hemofilia severa do estado do Rio Grande do Sul, ao longo de 16 anos. Neste período, se deu a transição de um modelo de tratamento episódico com produtos plasmáticos, para a profilaxia primária com doses escalonadas, baseada em concentrados de fatores de origem recombinante. A profilaxia primária foi associada a um menor risco de desenvolvimento de inibidores quando comparada ao tratamento episódico, e a ocorrência de articulação alvo foi inferior à descrita em estudos prévios.

Palavras-chave: hemofilia, profilaxia primária, terapia episódica, inibidores, hemartrose, artropatia hemofílica, articulação alvo, adesão.

ABSTRACT

Background: The treatment of people with severe hemophilia in Brazil had important advances in recent years. The reality of episodic treatment, with insufficient quantities of coagulation factors as recommended by the World Federation of Hemophilia, has undergone advances towards the implementation of primary prophylaxis, immunotolerance and recombinant coagulation factors programs. The adoption of these therapeutic modalities intends to improve bleeding outcomes, especially musculoskeletal, in this patient population. However, these strategies have clinical implications, such as the development of inhibitors, in addition to those related to treatment costs.

Objective: The objective of this study is to evaluate joint and inhibitor outcomes in the population of patients in the state of Rio Grande do Sul with a new diagnosis of severe Hemophilia A or B, undergoing treatment with primary prophylaxis.

Methods: This is a population-based study, which included all patients in the state of Rio Grande do Sul with a new diagnosis of severe Hemophilia A or B, who met the criteria of the primary prophylaxis program established by the Ministry of Health. These patients were followed in a retrospective cohort, from the date of their inclusion in the program, which started in 2012, until December/2019, when the follow-up ended. Outcomes were compared, when applicable, to those found in a historical cohort with the same population base, treated in the episodic modality, in a period prior to the establishment of the primary prophylaxis program.

Results: The adoption of the primary prophylaxis regimen in patients with a new diagnosis of severe Hemophilia A or B, in the state of Rio Grande do Sul, resulted in a smaller number of inhibitors, when compared to the previous regimen of episodic therapy. The development of arthropathy in this therapeutic modality was lower than that reported in previous studies.

Conclusion: This work, with an original design, followed through a retrospective cohort the population of children with severe hemophilia in the state of Rio Grande do Sul, over 16 years. During this period, there was a transition from a model of episodic treatment with plasma products to tailored primary prophylaxis, with concentrates of factors of recombinant origin. Primary prophylaxis was associated with a lower risk of developing inhibitors when compared to episodic treatment, and the occurrence of target joint was lower than described in previous studies.

Keywords: hemophilia, primary prophylaxis, episodic therapy, inhibitors, hemarthrosis, hemophilic arthropathy, target joint, adhesion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações	16
Figura 2 - Marco conceitual da profilaxia em hemofilia	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático de fVIII ou fIX	17
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AAV: adeno-associated vírus (vírus adeno-associados)

BU ou UB: Bethesda Units ou Unidades Bethesda

CBC: Coordinating Blood Center (Hemocentro Coordenador)

CCPES: escore “Colorado Child Physical Examination Score”

CFC: clotting factor concentrates (concentrados de fatores de coagulação)

CGSH: Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados

Chagas: serology for Chagas disease (sorologia para doença de Chagas)

CHAQ: instrumento “Childhood Health Assessment Questionnaire”

Child PE Scale: escala “The Colorado Haemophilia Paediatric Joint Physical Examination”

CITEC: Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde

dL: decilitro

CTH: Centro de Tratamento de Hemofilia

DAHU: Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgências

DNA: deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

€: moeda Euro

FDA: Food and Drug Administration

FISH: escore “Functional Independence Score in Hemophilia”

FVIIa: fator VII ativado

FVIII: fator VIII da coagulação

FIX: fator IX da coagulação

F8: gene que codifica o fator VIII da coagulação

gp120: glicoproteína 120 do envelope do vírus da imunodeficiência humana

HBV: hepatitis B vírus (vírus da hepatite B)

HC: historical cohort (coorte histórica)

HCV: hepatitis C vírus (vírus da hepatite C)

HIV: human immunodeficiency vírus (vírus da imunodeficiência humana)

HJHS: escore “Hemophilia Joint Health Score”

HLA: human leukocyte antigen (antígeno leucocitário humano)

HRQoL: health-related quality of life (qualidade de vida relacionada à saúde)

HTLV: human T lymphotropic vírus (vírus linfotrópico da célula humana)

HTC: Hemophilia Treatment Center (Centro de Tratamento de Hemofilia)

IL: Illinois

IQR: interquartile range (intervalo interquartil)

IU ou UI: international units ou unidades internacionais

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis (Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia)

I⁹⁰: citrato de ítrio⁹⁰

kg: quilograma

MA: Massachusetts

mg/kg: miligramas por quilograma de peso

mL: microlitro

MRI ou RNM: magnetic resonance imaging ou ressonância nuclear magnética

MS: Ministério da Saúde

PC: prophylaxis cohort (coorte de profilaxia)

PHCE: Principles of Haemophilia Care for Europe (Princípios do Cuidado da Hemofilia na Europa)

QALY: quality-adjusted life years (anos de vida ajustados pela qualidade)

RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β

rFVIIa: fator VII ativado recombinante

RNA: ribonucleic acid (ácido ribonucleico)

RNAi: interferência por ácido ribonucleico

RS: estado do Rio Grande do Sul

\$: moeda dólar

SAS: Secretaria de Atenção à Saúde

SHA: severe hemophilia A (hemofilia A severa)

SHB: severe hemophilia B (hemofilia B severa)

SIDA: síndrome da imunodeficiência humana adquirida

SPSS: Software Statistical Package for the Social Sciences

SUS: Sistema Único de Saúde

TF-fVIIa: complexo fator tissular-fator VII ativado

TFPI: tissue factor pathway inhibitor (inibidor da via do fator tissular)

TP: tempo de protrombina

TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativada

U ou UI: unidades internacionais

UB: unidade Bethesda

UB/mL: unidades Bethesda por microlitro

UI/dL: unidades internacionais por decilitro

UI/kg: unidades internacionais por quilograma de peso

UI/kg/ano: unidades internacionais por quilograma de peso por ano

UI/mL: unidades internacionais por microlitro

USA: United States of America (Estados Unidos da América)

US\$: moeda dólar americano

VERITAS-Pro: escala “Validated Hemophilia Regimen Treatment Adherence Scale – Prophylaxis”

VDRL: venereal disease research laboratory (estudo laboratorial de doenças venéreas)

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

WHO: World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

yrs: age in years (idade em anos)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	16
2.2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.2.1 Considerações gerais	17
2.2.2 A hemofilia ao longo do ciclo vital.....	21
2.2.3 Hemofilia e o envelhecimento	29
2.2.4 Inibidores	32
2.2.5 Profilaxia em hemofilia	36
2.2.6 Novas perspectivas em hemofilia	61
3 MARCO CONCEITUAL	69
4 JUSTIFICATIVA	70
5 OBJETIVOS	71
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	71
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	71
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
7 ARTIGOS	87
7.1 ARTIGO 1.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
7.2 ARTIGO 2.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	122
9 PERSPECTIVAS FUTURAS	123
10 ANEXOS	124
ANEXO 1 – FICHA DE COLETA PROFILAXIA PRIMÁRIA	125
ANEXO 2 – FICHA DE AVALIAÇÃO DE ADESÃO	126

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, definida pela deficiência ou anormalidade da função coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) (1). Dados levantados pela Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Hemophilia - WFH*) identificaram em todo o mundo 195.263 pacientes com hemofilia, dos quais 157.517 diagnosticados com hemofilia A, e 31.997 com hemofilia B. O Brasil possui, em números absolutos, a quarta maior população de pacientes com hemofilia no mundo, com 12960 reportados (2,3). O tratamento da hemofilia no Brasil ocorre através do Programa de Coagulopatias Hereditárias, adotado nos Hemocentros de todo o país (4,5).

Na última década, foram instituídos no país os programas de profilaxia primária de sangramentos com fatores de coagulação, bem como de imunotolerância aos anticorpos neutralizantes tipo inibidores. Historicamente, os pacientes com hemofilia grave no Brasil eram tratados de forma episódica, recebendo a reposição endovenosa dos fatores de coagulação após a ocorrência de sangramentos, em especial musculoesqueléticos. A adoção da profilaxia primária pretende melhorar os desfechos de sangramentos, principalmente relacionados à artropatia, nesta população de pacientes. Entretanto, esta estratégia possui implicações clínicas, como o desenvolvimento de inibidores, além das relacionadas aos custos do tratamento (6).

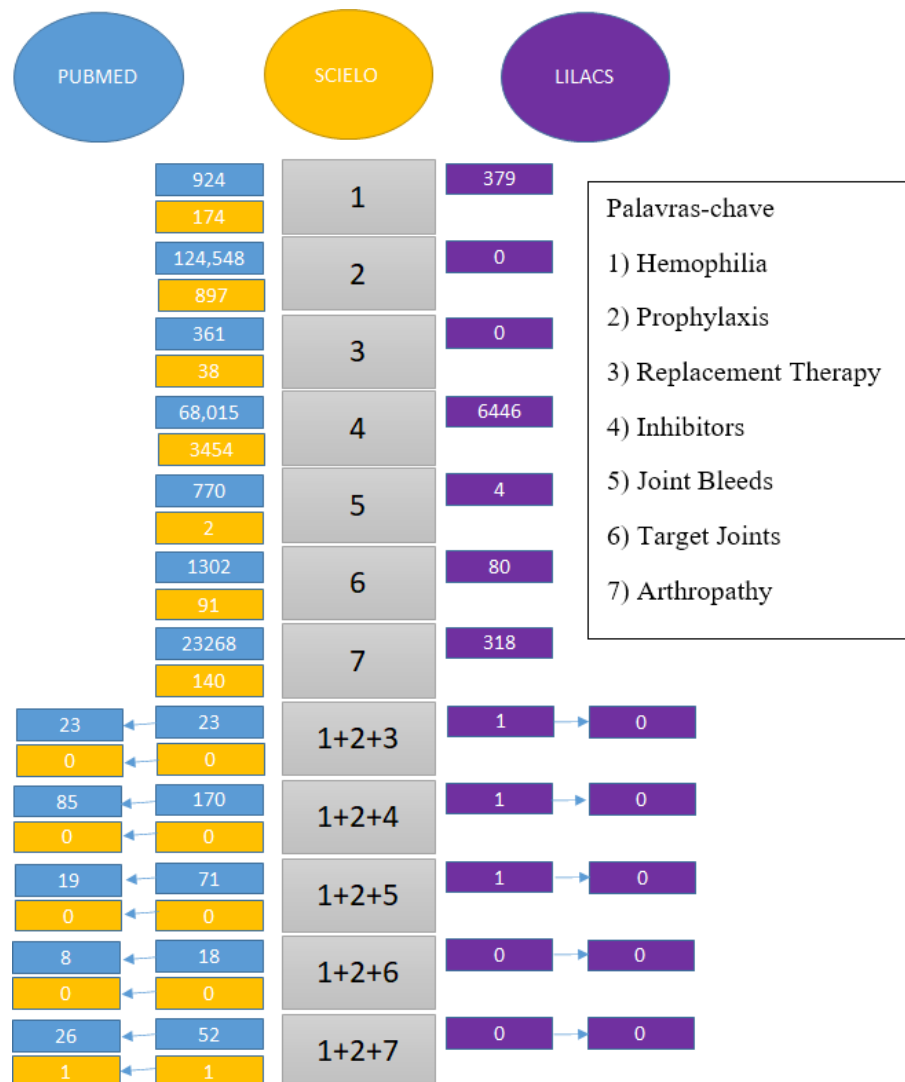
O presente trabalho avaliou os desfechos articulares e de inibidores na população de pacientes com hemofilia do estado do Rio Grande do Sul submetidos ao regime de tratamento com profilaxia primária. Este estudo se deu através de uma coorte retrospectiva de base populacional, na qual foram incluídos todos os pacientes com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa, que cumpriram os critérios do programa de profilaxia primária estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Os desfechos foram comparados, quando aplicável, aos encontrados em uma coorte histórica com a mesma base populacional, tratados na modalidade episódica, em um período anterior ao estabelecimento do programa de profilaxia primária.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca foi realizada em três bases de dados (PubMed, Scielo e Lilacs), sendo incluídos revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados publicados a partir do ano 2000 até o presente momento. Foram usadas as seguintes palavras chaves na busca: 1) hemofilia, 2) prophylaxis (primary prophylaxis, secondary prophylaxis, and tertiary prophylaxis), 3) replacement therapy (episodic replacement therapy and on demand replacement therapy), 4) inhibitors, 5) joint bleeds, 6) target joints e 7) arthropathy.

Figura 1 – Estratégias para localizar e selecionar as informações



Fonte: Autor (2021).

2.2 Revisão da literatura

2.2.1 Considerações gerais

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, definida pela deficiência ou anormalidade da função coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). A prevalência estimada da hemofilia A é de cerca de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascidos vivos masculinos, e a da hemofilia B, um caso a cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino.

Em cerca de 70% dos casos, a hemofilia é transmitida a indivíduos do sexo masculino a partir de mães portadoras da mutação genética. Entretanto, cerca de 30% dos casos não possuem histórico familiar e se originam de mutações *de novo*, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto. Estes casos são chamados esporádicos.

As filhas de um homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias da mutação. Muito raramente, a hemofilia pode ocorrer em mulheres, decorrente da descendência a partir de uma mãe portadora e pai com hemofilia. Entretanto, a causa mais frequente de níveis diminuídos de fator VIII ou fator IX em mulheres está relacionada à inativação do cromossomo X normal, fenômeno chamado de lionização.

A apresentação clínica das hemofilias A e B é indistinta, caracterizada pela presença de sangramentos intra-articulares (hemartroses), musculoesqueléticos, muco-cutâneos ou em outros tecidos ou cavidades. A frequência e gravidade dos episódios de sangramento varia de acordo com a atividade coagulante residual dos fatores VIII ou IX, o que determina a gravidade da hemofilia.

Tabela 1 - Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático de fVIII ou fIX

Classificação da hemofilia	Atividade do Fator VIII ou IX
Grave	< 1 UI/dL (<0,01 UI/mL) ou < 1% do normal
Moderada	1 a 5 UI/dL (0,01 a 0,05 UI/mL) ou 1 a 5% do normal
Leve	5 a 40 UI/dL (0,05 a 0,4 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal

Na hemofilia grave, são frequentes as hemartroses ou hematomas musculares, espontâneos ou pós-traumáticos. Nos quadros moderados, os sangramentos estão geralmente associados a traumas, sendo raramente espontâneos, e podem ser prolongados após procedimentos, mesmo que de pequeno porte. Na hemofilia leve, sangramentos são geralmente provocados por traumas maiores ou procedimentos.

O diagnóstico de hemofilia deve ser lembrado sempre que houver a presença de sangramento anormal espontâneo ou pós-traumático. A apresentação laboratorial típica inclui o alargamento do TTPA (tempo da tromboplastina parcialmente ativada) com TP (tempo de protrombina) normal. A confirmação diagnóstica se dá através da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B) (1). No contexto da hemofilia A, é imprescindível o adequado diagnóstico diferencial com a doença de von Willebrand.

Em 1998, a Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Hemophilia - WFH*) iniciou a coleta de dados relacionada ao diagnóstico e manejo da hemofilia em uma escala global. Os últimos dados disponíveis referem-se ao ano de 2019, com 115 países incluídos. Foram identificados 195.263 pacientes com hemofilia, dos quais 157.517 diagnosticados com hemofilia A, e 31.997 com hemofilia B. O Brasil possui, em números absolutos, a quarta maior população de pacientes com hemofilia no mundo, com 12960 reportados. A Índia possui 23666 pacientes cadastrados, China 18712 (dados de 2018, não atualizados em 2019) e os Estados Unidos registraram 18008 pacientes com este diagnóstico (2,3).

No ano de 1980, o governo brasileiro aprovou as bases do Programa Nacional de Sangue e Hemocomponentes (Pró-Sangue), com a intenção de regularizar a hemoterapia no Brasil. Entre os objetivos, estavam a organização de uma rede para abastecimento e distribuição do sangue e seus derivados, a adoção da doação voluntária de forma sistemática, e a normatização da produção de hemoderivados. Em 1988, a Constituição brasileira proibiu a comercialização do sangue e seus derivados. Esta iniciativa foi em parte decorrente da campanha liderada por dois irmãos hemofílicos, o sociólogo Herbert de Souza (conhecido como Betinho) e o cartunista Henrique de Souza (Henfil), ambos portadores do vírus da imunodeficiência humana, adquirido pelas transfusões de crioprecipitado decorrentes do tratamento vigente.

Nesta época, o estado do Rio de Janeiro contava com uma matriz para fracionamento de plasma, que produzia fator VIII suficiente para atender cerca de 10% da demanda nacional. A

maioria dos pacientes com hemofilia A era tratada com transfusões de crioprecipitado, e alguns centros de atendimento ou governos estaduais adquiriam quantitativos variáveis de concentrados de fator VIII (fVIII).

Nos anos 90, o recém-criado SUS (Sistema Único de Saúde) deu início à aquisição de cerca de 10000 UI de fVIII/ paciente com hemofilia/ ano, enquanto o preconizado pela Federação Mundial de Hemofilia era o mínimo de 20000 UI/ paciente/ ano. Inicialmente, esta importação ocorria de forma irregular, e os critérios de distribuição não estavam estabelecidos.

Em 1994, o Ministério da Saúde decide implementar um programa nacional para o tratamento da hemofilia, com o objetivo de atingir a aquisição das 20000 UI fVIII preconizadas como mínimas à manutenção da vida, e organizar a sua distribuição. Cada Hemocentro Coordenador foi designado para o recebimento e dispensação do produto aos Centros de Tratamento da Hemofilia, os quais deveriam oferecê-lo aos pacientes sem custos.

No entanto, dada a ausência de uniformidade no tratamento das pessoas com hemofilia, um comitê nacional vinculado à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) foi fundado, e sua primeira ação foi o envio, em 1998, de um instrumento para coleta de dados sobre o perfil clínico, laboratorial e epidemiológico destes pacientes.

Em 2001, a importação de fVIII pelo Ministério da Saúde atingiu 30000 UI/ paciente registrado/ ano. Embasados pela disponibilidade do produto, e considerando os riscos de transmissão de doenças infecciosas associados, o uso de crioprecipitado como tratamento para a hemofilia foi vetado no Brasil no ano de 2002 (4).

O manejo das coagulopatias hereditárias, entre as quais a hemofilia, é complexo e custoso. A disponibilidade de dados fidedignos e de qualidade sobre a população acometida é de vital importância para o planejamento das políticas públicas de atendimento. No Brasil, a base de dados nacional se dá através do sistema HEMOVIDA Coagulopatias Web. Este sistema foi validado em setembro de 2008 e teve seu início efetivo em janeiro de 2009. Consta de dois módulos, administrativo e clínico. O módulo administrativo contempla: o registro de novos casos ou transferência de um paciente registrado para outro estado da federação, a extração de dados e emissão de relatórios, e o controle de estoque, com dados de uso e distribuição dos concentrados de fatores de coagulação. O módulo clínico inclui dados sociodemográficos, diagnóstico, complicações clínicas, testes laboratoriais e tratamento (5).

As prioridades nos centros de atendimento às pessoas com hemofilia incluem: a estruturação dos mesmos com treinamento adequado dos profissionais engajados no seu atendimento e composição de um time multidisciplinar de atenção; registros adequados; educação dos pacientes e seus familiares sobre esta condição; provimento dos concentrados de fatores de coagulação com qualidade e quantitativos adequados; laboratório de coagulação capaz de performar os testes indispensáveis ao diagnóstico e manejo desta condição; e o despertar de uma consciência social para a questão das coagulopatias hereditárias (6).

Na maioria dos países da América Latina, existe uma organização central voltada ao atendimento das pessoas com hemofilia, suportada por grupos regionais. Um estudo aplicou os Princípios do Cuidado da Hemofilia na Europa (*Principles of Haemophilia Care for Europe – PHCE*) em dez países da América Latina, entre os quais o Brasil (7).

Constituem estes princípios:

- Presença de uma organização central com o suporte de grupos locais.
- Registro nacional de pessoas com hemofilia.
- Centros de tratamento integrado.
- Parcerias para tomadas de decisão (especialistas, organizações de pacientes, representantes governamentais).
- Suprimento de concentrados de fatores de coagulação seguros e em quantidades adequadas para um tratamento com níveis de excelência.
- Dispensação para uso domiciliar de concentrados.
- Acesso a programas de profilaxia.
- Coordenação entre o atendimento especializado e os serviços de emergência.
- Manejo dos inibidores.
- Educação e pesquisa.

Em consonância com os objetivos da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), este estudo avaliou o desenvolvimento de *standards of care* embasados nas melhores evidências disponíveis, para o tratamento das pessoas com hemofilia. O programa brasileiro demonstrou excelente desempenho, atendendo à maioria dos quesitos. Entretanto, não atingiu níveis considerados ótimos de acesso aos concentrados de fatores de coagulação, com 3,55 UI de

fator VIII *per capita*, contra as 4 UI preconizadas pela WFH. Neste estudo com dez países latino-americanos, apenas Argentina e Colômbia atingiram estes padrões de excelência. Outras dificuldades levantadas pela realidade brasileira foram a dificuldade de acesso a serviços de emergência qualificados, e a dificuldade no diagnóstico dos inibidores, já que as estratégias terapêuticas e os produtos indicados para o seu manejo encontram-se disponíveis (7).

A qualidade do Programa de Coagulopatias Hereditárias brasileiro é reconhecida pelas pessoas afetadas pela condição da hemofilia no país. O estudo HERO inicialmente avaliou aspectos psicossociais de 675 jovens adultos com hemofilia, em dez países de diferentes continentes, em relação ao tratamento, presença de comorbidades, relações afetivas e interferência nas atividades laborais (8). Este estudo foi transposto à realidade brasileira, com a análise do impacto desta condição em 100 pacientes com hemofilia e em 100 cuidadores de pacientes com idade inferior a 18 anos. A presença de dor crônica e a infecção por hepatite C foram as condições mais frequentes relacionadas à hemofilia. Tratamento para depressão ou ansiedade foi relatado por 18% dos pacientes e 29% dos cuidadores. O impacto negativo da condição de hemofilia sobre as atividades laborais foi percebido por 71% dos pacientes. Felizmente, a maioria dos pacientes não descreveu dificuldades de obtenção dos concentrados de fatores de coagulação, nem questões relacionadas ao acesso ou custo do tratamento. A principal dificuldade relatada foi a visita aos centros de tratamento, descrita como difícil ou muito difícil por 35% das pessoas com hemofilia, relacionada às grandes distâncias a serem percorridas (22%) ou ausência no trabalho (14%). A profilaxia regular, considerada como a infusão regular de fatores uma ou mais vezes por semana, foi relatada por 58% das pessoas com hemofilia (9).

2.2.2 A hemofilia ao longo do ciclo vital

A maioria dos novos casos de hemofilia pode ser prevista pela presença de história familiar positiva. Dado o padrão de herança recessiva ligado ao X, as mulheres heterozigotas para esta condição são chamadas de portadoras. Cerca de 70% dos meninos nascidos com esta condição são descendentes de portadoras possíveis ou obrigatórias, sendo os demais casos esporádicos e oriundos de mutações *de novo*. Espera-se que as portadoras femininas desta condição possuam níveis plasmáticos de fator VIII ou fator IX correspondente a cerca de 50% do previsto para indivíduos saudáveis, o que habitualmente garante a hemostasia adequada. No entanto, uma grande variação nestes valores é evidenciada na prática, desde valores muito

diminuídos, semelhantes aos de indivíduos masculinos afetados, até valores no limite superior do normal. Este amplo espectro de fenótipos pode ser explicado por fenômenos como a lyonização, a inativação randômica de um dos cromossomos X que ocorre precocemente na vida embrionária, mas também por outros fatores genéticos, como a tipagem ABO, e ambientais, como o uso de contraceptivos orais **(10)**.

Um estudo contou todas as mulheres submetidas à testagem para o status de portadora de hemofilia nos Países Baixos. O diagnóstico de portadora foi baseado na análise de DNA, história familiar e determinação dos níveis plasmáticos de fatores de coagulação. O estudo acompanhou 274 mulheres confirmadas como portadoras e 245 mulheres avaliadas, porém não diagnosticadas com esta condição. Os dados demográficos e o uso de contraceptivos orais foram semelhantes entre os dois grupos. A mediana do nível de fator de coagulação nas portadoras foi de 60 UI/dL (variando de 5 a 219 UI/dL), comparado a 102 UI/dL (com valores entre 45 a 328 UI/dL) nas não portadoras. Sessenta e duas mulheres portadoras e nenhuma das não portadoras possuíam fatores de coagulação em níveis inferiores a 40 UI/dL, compatíveis com o diagnóstico de hemofilia. As portadoras de hemofilia apresentaram mais sangramentos espontâneos e provocados, e um maior risco de sangramento após procedimentos cirúrgicos ou extrações dentárias, bem como maior prevalência de menorragia com necessidade de suplementação de ferro **(10)**.

Devido ao padrão de herança recessivo ligado ao X, as portadoras maternas possuem 50% de chance de ter um bebê do sexo masculino com diagnóstico de hemofilia, ou uma menina portadora. O conhecimento materno prévio da condição de portadora permite um melhor manejo da gestação, parto e período neonatal imediato, visando diminuir o risco aumentado de sangramento para a mãe e o concepto. Está indicada a determinação do sexo fetal, e, nos fetos masculinos, pode ser realizada a amniocentese no terceiro trimestre para confirmação do possível diagnóstico ainda no período antenatal.

A via de parto mais indicada para um concepto com diagnóstico possível de hemofilia ainda permanece motivo de debate, dadas as incertezas referentes aos riscos de sangramento intra- e extracraniano. Há um consenso relativo de que o parto vaginal instrumentado deve ser evitado, e a opção por uma cesariana eletiva pode ser considerada. No entanto, a condição materna de portadora pode estar associada a uma maior morbidade no parto cirúrgico, em especial no contexto da hemofilia B, em que os valores mais baixos de fIX não sofrem o mesmo incremento observado no fVIII durante o período gestacional.

Os episódios de sangramento em bebês com hemofilia, no período neonatal, são normalmente de causa iatrogênica e secundários à punção venosa, coleta de amostra para triagem neonatal ou aplicação intramuscular de vitamina K. Seu tratamento é urgente, os concentrados de fatores recombinantes são a melhor escolha e devem ser aplicados imediatamente, atentando para o fato de que neonatos podem requerer maiores doses e o fator aplicado pode apresentar meia vida mais curta do que em outras faixas etárias. A administração profilática de concentrados de fatores de coagulação seria uma abordagem possível na tentativa da redução de risco de hemorragia intracraniana ou outros sangramentos graves no período neonatal, porém esta estratégia não foi alvo de nenhuma avaliação sistemática. Dentre as potenciais desvantagens desta abordagem, encontram-se o risco de trauma relacionado à administração do concentrado, o prolongamento da estadia intrahospitalar, mas, principalmente, um possível aumento no risco do desenvolvimento de inibidores relacionado à exposição muito precoce aos fatores de coagulação, o que será posteriormente abordado.

As meninas recém-nascidas potenciais portadoras de hemofilia aparentemente possuem um baixo risco de sangramento no período neonatal. Não há relato de complicações relevantes neste período, descrito nesta população de pacientes. Estas crianças devem receber o manejo obstétrico e neonatal considerado habitual **(11)**.

Um levantamento americano, de base populacional, com 547 crianças com hemofilia até 2 anos de idade encontrou que 70% dos mesmos tiveram o diagnóstico da condição dentro do primeiro mês de vida, sendo 82% com hemofilia A. Destes, 40% das mães eram portadoras conhecidas, 23% tinham outra história familiar positiva, e 35% o diagnóstico foi confirmado em decorrência de sangramentos. Durante os dois primeiros anos de vida, 81% apresentaram algum episódio de sangramento, sendo os mais comuns os de origem em partes moles, orais ou decorrentes de circuncisão, ou secundários a traumatismo craniano. Foram encontrados 46 episódios de hemorragia intracraniana em 37 bebês (7%), sendo mais comumente por ordem de frequência: espontâneos (18), relacionados ao parto (14), traumáticos (11), relacionados a outros procedimentos (2), e um de causa não descrita. Cerca de um terço dos pacientes (148), tiveram implantados 176 acessos venosos centrais, dentre portocaths, acessos centrais periféricamente inseridos, ou tunelizados, sendo que os primeiros foram relacionados às menores taxas de complicações. O desenvolvimento de inibidores ocorreu em 109 (20%) dos bebês, que apresentaram maior frequência de sangramentos intracranianos, maior necessidade de acesso venoso central, e maior número de complicações relacionadas aos acessos. Nesta

população de pacientes pediátricos, a exposição neonatal aos fatores de coagulação não impactou no desenvolvimento de inibidores **(12)**.

A avaliação personalizada do fenótipo de sangramentos é importante para decisões terapêuticas como o início e o escalonamento da profilaxia primária com concentrados de fatores, bem como outras relacionadas ao cuidado da pessoa com hemofilia. Embora a associação entre a atividade dos fatores de coagulação e a frequência de sangramentos seja bem conhecida, ela não se apresenta de forma linear. Um modelo teórico demonstrou uma redução de 18% na frequência de sangramentos para cada aumento em UI/dL na atividade residual do fator VIII **(13)**.

Uma questão importante diz respeito às diferenças entre os fenótipos de sangramento das hemofilias A e B. Um estudo com adultos acometidos por formas graves de hemofilia encontrou um aumento do risco da ordem de 3x para a realização da cirurgia de artroplastia para os pacientes com hemofilia A, quando comparados aos diagnosticados com hemofilia B **(14)**. Um estudo de coorte avaliou crianças previamente não tratadas, com diagnóstico de hemofilia A e B moderada e grave quanto à tendência e severidade dos sangramentos. Um total de 582 pacientes com hemofilia A severa e 76 com diagnóstico de hemofilia B severa não diferiram quanto à idade para a primeira exposição ao concentrado de fator (0,81 x 0,88 anos), idade para o primeiro sangramento (0,82 x 0,88 anos), idade para o primeiro sangramento articular (1,18 x 1,2 anos) ou idade para o início de qualquer profilaxia (1,39 x 1,39 anos). Foram avaliados ainda 97 meninos com hemofilia A moderada, e 26 com hemofilia B moderada. Estas crianças apresentaram tais eventos com idades mais avançadas, porém sem diferença significativa entre os grupos de hemofilia A e B: idade para a primeira exposição ao concentrado de fator (1,42 x 1,74 anos), idade para o primeiro sangramento (1,47 x 1,76 anos), idade para o primeiro sangramento articular (3,02 x 2,5 anos) ou idade para o início de qualquer profilaxia (2,87 x 1,74 anos). O estudo abordou o período inicial de tratamento episódico, ou sob demanda, porque o início da profilaxia primária ou o desenvolvimento de inibidores impediriam a avaliação fidedigna dos fenótipos de sangramento. Este estudo implica em que os meninos com hemofilia B devem ser acompanhados de forma tão diligente quanto aqueles com hemofilia A, não sendo evidenciada a presença de um fenótipo de sangramentos mais brando **(15)**.

Até os anos 50, a hemofilia era essencialmente uma condição pediátrica, com uma expectativa de vida estimada em 27 anos **(16)**. A infusão de derivados sanguíneos aumentou esta sobrevida até cerca de 40 anos na década de 60, ainda com elevada morbidade devido aos

sangramentos frequentes. O desenvolvimento de fatores de coagulação derivados plasmáticos elevou a expectativa de vida a cerca de 60 anos nos anos 80 (17). A disponibilidade de profilaxia primária e tratamento mais intensivo reduziu de forma significativa a morbidade associada à condição, e atualmente, a Federação Mundial de Hemofilia considera que a expectativa de vida de uma pessoa nascida com hemofilia grave e tratada com recursos otimizados seja igual à de uma pessoa não afetada por esta condição (18).

Mesmo com os avanços significativos no manejo da hemofilia, com impacto drástico na morbimortalidade, esta permanece uma condição crônica, com necessidade de cuidado ao longo da vida. Adolescentes com hemofilia se deparam com todos os desafios habituais desta faixa etária, acrescidas das questões inerentes à sua doença crônica. O adolescente pode não se sentir capaz de assumir as reponsabilidades relativas ao seu plano terapêutico, sendo muito desafiadora a mudança do cuidado centrado na família para o centrado no indivíduo. O ideal é que esta mudança seja realizada de maneira planejada e gradual (19).

Um estudo escandinavo demonstrou que a idade mediana em que os pacientes iniciam a responsabilidade pelo seu tratamento é de 14 anos. Entretanto, aos 17 anos, aproximadamente 25% dos pacientes ainda requerem assistência parental para seu cuidado. O mesmo estudo demonstrou que 41% dos jovens não seguiam integralmente seu plano de profilaxia prescrito (20). Um estudo que contou com a participação de 147 centros de tratamento em hemofilia demonstrou que a percepção de aderência elevada ao regime de profilaxia (maior que 90%) cai de 59% na idade de 0-12 anos, para 13% dos 13 aos 18 e 6% dos 19 aos 28 anos. Fatores percebidos como relevantes para a menor adesão incluem a falta de compreensão sobre os benefícios do regime de profilaxia, negação da doença, pobre rede venosa, suporte parental ou familiar escasso, “rebeldia da adolescência” ou falta de tempo. A falta de adesão nesta faixa etária pode levar a sangramentos articulares recorrentes com grande prejuízo nos aspectos funcionais e os relacionados à qualidade de vida (21).

Anteriormente à disponibilidade dos concentrados dos fatores de coagulação, a história natural da hemofilia era bem conhecida, com sangramentos articulares recorrentes e progressão para dano e destruição articular. Embora a patogênese exata da artropatia hemofílica não seja bem esclarecida, experimentos *in vitro* em animais e humanos demonstraram alterações induzidas pela presença de sangue em todos os tecidos das grandes articulações sinoviais, incluindo a própria sinóvia, cartilagem e o osso subcondral. As principais alterações evidenciadas na sinóvia são a hipertrofia e hipervascularização, decorrentes da presença de ferro no líquido sinovial, que possui ação pró-inflamatória e

angiogênica. A neovascularização decorrente predispõe a novos sangramentos, já que os novos vasos são friáveis. Tem então origem um círculo vicioso de sangramento, acúmulo de ferro, hipertrofia sinovial e hipervascularização, levando a novos sangramentos e dano articular progressivo. Portanto, é de suma importância que os pacientes em regime de profilaxia ou tratamento episódico tenham o sangramento articular tratado de forma rápida e eficaz, com o objetivo de minimizar a proliferação sinovial, chave da artropatia hemofílica (22).

Embora a profilaxia seja a modalidade de tratamento preconizada, alguns pacientes seguem com a terapia de reposição episódica, ou sob demanda. Neste último grupo, sangramentos esporádicos ou pós-traumáticos são comuns. Nos pacientes em profilaxia, traumatismos são a causa mais comum de sangramentos de escape, mas níveis plasmáticos inadequados dos fatores, perda de doses, presença de sinovite subjacente ou dano articular já estabelecido também são fatores contribuintes para a condição. O tratamento imediato dos episódios de sangramento é potencialmente capaz de prevenir os danos permanentes, daí a importância da disponibilidade de doses para uso domiciliar e seu emprego ao menor sinal ou sintoma de sangramento. A terapia domiciliar permite um menor absenteísmo nas atividades escolares e laborais, menos dias de hospitalização e menos visitas ao hospital (23).

Repetidos episódios de sangramento em uma mesma articulação levam a um quadro de sinovite crônica, caracterizado pelo edema crônico indolor na topografia afetada. Estas articulações possuem uma tendência aumentada a sangramentos recorrentes e dano progressivo. O termo “articulação alvo” é definido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society of Thrombosis and Hemostasis - ISTH*) como a presença de três ou mais episódios de sangramento espontâneo em uma mesma articulação, no período de 6 meses consecutivos. A resolução da articulação alvo é obtida quando ocorrem menos de dois sangramentos nesta topografia, durante o período de 12 meses consecutivos (24).

A sinovectomia por radioisótopos, também conhecida como radiosinoviólise, oferece uma alternativa conservadora à sinovectomia cirúrgica para os pacientes acometidos por uma articulação alvo, cujo manejo intensivo com concentrados de fatores não se mostrou eficaz. Trata-se de uma opção particularmente atraente aos pacientes portadores de inibidores ou que não possuem condições clínicas para uma abordagem cirúrgica tradicional. A radioatividade emitida pelo isótopo ocasiona a atrofia e fibrose da sinóvia, e conseqüente redução da tendência a sangramentos. Um trabalho descreveu a experiência brasileira no emprego da sinovectomia radioativa com o isótopo I^{90} (citrato de ítrio⁹⁰) no tratamento de 245 articulações

de 190 pacientes com diagnóstico de hemofilia ou doença de von Willebrand, no período de 2003 a 2007. Destas, 36 articulações de 22 pacientes com inibidores do fator VIII foram submetidas ao procedimento. Não foram verificadas lesões relacionadas a extravasamento do radioisótopo, nem hemartroses relacionadas ao procedimento. O número anual médio de hemartroses caiu de 19,8 no período anterior à sinovectomia radioativa para respectivamente 2,6 no primeiro e 2,2 no segundo ano seguintes ao procedimento. A redução na dor foi observada na maioria dos pacientes, e a amplitude de movimento articular foi mantida ou aumentada um ano após o procedimento, demonstrando a relevância desta modalidade terapêutica. (25)

A radiosinovectomia deve ser indicada como a primeira abordagem no tratamento da sinovite crônica hemofílica. Embora a radiosinovectomia e a sinovectomia química, com o emprego de rifampicina ou tetraciclina, possuam resultados semelhantes, a ablação da sinóvia por radiação é muito menos dolorosa do que o processo químico. Idealmente, a sinoviórtese deve ser realizada em pacientes jovens acometidos de hipertrofia sinovial moderada. Nos casos mais avançados, os resultados esperados com esta abordagem são inferiores. Caso, após três procedimentos em um intervalo de 6 meses, seja evidenciada a falha desta abordagem, a sinovectomia artroscópica pode ser indicada. A depender do regime terapêutico e aderência ao mesmo, muitas pessoas com hemofilia acabam acometidas pela destruição articular entre a segunda e a quarta décadas de vida. Abordagens cirúrgicas como desbridamento artroscópico, osteotomia de alinhamento, artrodese (fusão articular) e artroplastia total com prótese, são opções terapêuticas nestes casos (26).

A massa óssea em adultos é o resultado do pico de massa óssea alcançada por volta dos 18 aos 25 anos, subtraída à perda óssea subsequente. O pico de massa óssea é primariamente determinado por fatores genéticos, com a importante contribuição de fatores como estado de saúde geral, nutrição, atividade física, comorbidades concorrentes e uso de medicações durante o crescimento (27). Estudos demonstram que uma baixa densidade óssea ocorre mais comumente em adultos com hemofilia do que na população em geral. No entanto, ainda não está claro se isto decorre pela falha na aquisição de massa óssea, perda prematura da mesma, ou ambos os mecanismos (28).

Dois estudos sugerem a presença de densidade óssea diminuída já nas crianças com hemofilia. Um deles avaliou 19 crianças com hemofilia severa, com uma mediana de idade de 12,2 anos, que obtiveram um escore Z estatisticamente inferior aos dos controles (29). Em uma metanálise com 69 crianças de 6 a 16 anos de idade, a baixa massa óssea esteve presente

em 37%, 42% e 21% das crianças acometidas por hemofilia severa, moderada ou leve, respectivamente **(30)**.

A etiologia da redução da massa óssea em pessoas com hemofilia permanece desconhecida. Possivelmente trate-se de um somatório de fatores contribuintes, dos quais muitos já são bem estabelecidos para a população em geral. A severidade da artropatia hemofílica, avaliada por escores clínicos ou radiológicos, demonstrou associação com redução na densidade óssea na análise multivariada de dois estudos **(31, 32)**. Potenciais mecanismos seriam a redução nas atividades com carga induzidas pela perda de função ou dor articular, a liberação de mediadores inflamatórios durante os episódios agudos de sangramento, ou a alteração mais global do metabolismo ósseo, afetado pela presença de sinovite crônica **(28)**. A redução na atividade física avaliada por escalas também demonstrou associação com a redução na massa óssea em pessoas com hemofilia **(33)**.

A infecção por HIV é associada a menor densidade óssea e risco aumentado de fraturas em pessoas não acometidas por hemofilia **(34)**. Esta situação é possivelmente multifatorial, mas, notavelmente, há evidências de que a glicoproteína 120 do envelope do HIV (gp120) diminua a formação óssea através de sua interação com osteoblastos, ocasionando um aumento na morte celular programada, bem como da indução da diferenciação de células mesenquimais, de osteoblasto para adipócitos. **(35)** Ainda, o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANKL) encontra-se super expresso nos portadores de HIV através do efeito da gp120 e de citocinas resultantes do estado inflamatório crônico, levando a um aumento da atividade osteoclástica e reabsorção óssea **(36,37)**. Em análises multivariadas, não se demonstrou evidência inequívoca de que a infecção por HIV contribua para a redução da densidade óssea de pacientes com hemofilia **(31)**. No entanto, esta avaliação em pessoas com hemofilia ocorreu em estudos pequenos, e o corpo de evidência da associação entre HIV e baixa densidade óssea em pacientes não acometidos por hemofilia é substancial, merecendo, portanto, uma interpretação criteriosa deste achado. A infecção por hepatite C também foi avaliada como possível fator de risco para uma redução na massa óssea, porém os resultados foram conflitantes e uma associação evidente não foi estabelecida **(31)**.

Com base nos achados acima, a infusão regular de fatores de coagulação, com a prevenção de hemartroses e a manutenção de um estilo de vida ativo, pode ser considerada parte de um regime de promoção de saúde e integridade óssea.

Nas pessoas com hemofilia de forma geral, a condição física, a força muscular e a resistência aeróbica e anaeróbica encontram-se reduzidos. A atrofia muscular e a instabilidade articular já estabelecidos aumentam os risco de lesões e estabelecem um círculo vicioso de dor articular, imobilidade, atrofia, instabilidade articular e novos episódios de sangramento. Em décadas anteriores, a atividade física era uma contraindicação relativa às pessoas com hemofilia. Entretanto, com a maior disponibilidade de concentrados de fatores de coagulação, e em especial com o advento dos regimes de profilaxia, algumas modalidades de exercício físico são inclusive incentivadas, atualmente. Uma revisão sistemática procurou as evidências científicas disponíveis para o tema. Esta análise encontrou uma miríade de opiniões a favor da prática de exercícios físicos pelas pessoas com hemofilia, com variadas intervenções propostas. Porém, a maioria dos trabalhos publicados sofria de carências metodológicas, tratando-se de relatos de casos e de percepções experienciadas pelos profissionais envolvidos. O real impacto da atividade física, e as modalidades mais indicadas para os desfechos musculoesqueléticos, de morbidade e de qualidade de vida nas pessoas com hemofilia, ainda carecem de melhor avaliação (38).

2.2.3 Hemofilia e o envelhecimento

Nos anos 70, a hemofilia passou de uma condição potencialmente ameaçadora a vida, para a de uma doença crônica (39). Devido à disponibilidade crescente de concentrados de fatores de coagulação, em especial nos países desenvolvidos, a expectativa de vida das pessoas com hemofilia passou de menos de 30 para mais de 60 anos de idade (40,41). Esta evolução favorável foi dramaticamente interrompida pelo efeito devastador das infecções pelos vírus do HIV e da hepatite C, nas décadas de 80 e 90. Com o desenvolvimento de métodos eficazes de inativação viral nos concentrados de fatores derivados de plasma, bem como de fatores de coagulação produzidos a partir da tecnologia de DNA recombinante, as infecções veiculadas por hemocomponentes deixaram de ser uma ameaça, e o tratamento das infecções virais por HIV e HCV tornou-se uma realidade (42).

Os pacientes com hemofilia mais idosos, que cresceram inicialmente sem a disponibilidade de tratamento, ou com tratamento episódico sujeito à escassez de concentrados de fatores, são acometidos invariavelmente por artropatia hemofílica crônica. O dano articular aumenta com a idade de forma praticamente linear, mesmo nos pacientes afetados por formas moderadas da doença (43). Ocorrem ainda, com frequência, a presença de instabilidade articular, diminuição na amplitude de movimento, contraturas e atrofia muscular,

sinovite crônica e decorrentes distúrbios de equilíbrio. Desta forma, 70% dos indivíduos hemofílicos idosos encontram-se sob risco aumentado de quedas espontâneas ou ao desviar de obstáculos. Estes problemas mecânicos ocasionam um aumento do risco de obesidade, o que oferece uma sobrecarga adicional às articulações já comprometidas. Indivíduos com hemofilia possuem ainda uma taxa 7x maior de cirurgias de prótese total articular, quando comparados à população em geral (44).

A análise retrospectiva de 382 pessoas com hemofilia demonstrou um aumento significativo do risco de fraturas quando comparados à população em geral, com um risco relativo de 10,7, correlacionado também à gravidade da hemofilia e à idade. Nos indivíduos com hemofilia, foram observadas 24,8 fraturas/1000 pacientes/ano, contra 9,6 fraturas por 1000 pacientes/ ano na população em geral. Indivíduos com hemofilia e idade superior a 31 anos já possuem um risco de fraturas 2x maior do que o da população em geral, e este risco aumenta 1,3% a cada incremento de um ano de idade (45).

Estudos demonstram o benefício do regime de profilaxia para os pacientes adultos com artropatia já estabelecida, o que será abordado no tópico específico. Além dos desfechos musculoesqueléticos, um benefício adicional seria a possível redução nos riscos de hemorragia intracraniana. Nas pessoas com hemofilia, este risco aumenta a partir dos 40-50 anos, com uma razão de risco de 3,7 (46). Há também um interesse crescente nas micro-hemorragias cerebrais. Estas consistem de pequenos sangramentos associados com o envelhecimento da população em geral, mas evidências sugerem uma correlação com risco aumentado de hemorragia intracerebral clinicamente significativa, redução na função cognitiva e demência por qualquer causa. Entre as pessoas com hemofilia (n=31), a presença de micro-hemorragias cerebrais não foi mais prevalente do que entre os controles, mas sua presença nesta população foi associada com idade avançada, infecção por hepatite C, outros fatores de risco cardiovasculares, e a presença de inibidores (47).

Embora o benefício da profilaxia entre os pacientes idosos seja claro, algumas situações relacionadas a esta faixa etária podem reconsiderar sua realização. A diminuição da atividade motora, muitas vezes evidenciada nesta etapa, pode reduzir a frequência de sangramentos, e a capacidade limitada de auto-infusão ocasionada pela diminuição da acuidade visual, ou da destreza, pobre rede venosa ou mesmo quadros neurológicos ou psiquiátricos, podem impossibilitar esta estratégia terapêutica (48).

Outro risco associado à infusão regular de concentrados de fatores de coagulação em idades mais avançadas diz respeito ao desenvolvimento de inibidores. Inibidores consistem em aloanticorpos desencadeados pela reposição dos fatores de coagulação, sendo atualmente a complicação mais temida relacionada ao tratamento da hemofilia. Estes ocorrem em cerca de 30% das pessoas com hemofilia, e o pico do seu surgimento se dá entre os primeiros 20 a 50 dias de exposição aos concentrados. Ultrapassada esta etapa, o surgimento de novos casos ocorre muito lentamente com o passar do tempo (49). No entanto, períodos de exposição mais intensiva aos fatores de coagulação, como os relacionados a procedimentos cirúrgicos ortopédicos ou de outra natureza, ou mesmo relacionado a regimes de profilaxia, podem desencadear essa complicação nos pacientes idosos.

Pessoas idosas com hemofilia, além das questões relacionadas à sua condição (artropatia, infecção por HIV e/ ou HCV), também podem vir a confrontar outras situações passíveis de ocorrer com o envelhecimento, desde gêrito-urinários (hipertrofia ou neoplasia prostática, cálculos renais), doença cardiovascular e câncer, entre outros. Estas comorbidades podem ocasionar o ingresso do paciente com hemofilia, até então restrito ao cuidado em centros especializados, a centros de saúde específicos para estas condições, porém inexperientes no manejo de pacientes portadores de coagulopatias hereditárias (50).

Com o envelhecimento, as pessoas com hemofilia estão sujeitas aos mesmos fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica que a população em geral, incluindo dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica, além do tabagismo (51). A infecção pelo HIV também possui um papel relevante no desenvolvimento da doença cardiovascular (52). A maioria dos estudos descreve uma taxa de doença aterosclerótica similar entre pessoas com hemofilia e controles. No entanto, dados indicam que a mortalidade por doença coronariana entre pessoas com hemofilia encontra-se entre 0,2 e 0,6 do esperado para a população em geral, indicando um efeito protetor desta condição (53). Uma revisão sistemática de 15 estudos, encontrou achados semelhantes, porém com menor magnitude. Curiosamente, a espessura intima-media das artérias carótida e femoral, um marcador de doença aterosclerótica, foi similar entre pacientes com hemofilia e controles, assim como a prevalência de hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia (54). Uma explanação possível para o achado de mesma prevalência para fatores de risco cardiovasculares, porém menor mortalidade associada, é de que a geração de trombina reduzida no ponto de ruptura da placa aterosclerótica, resulte em um risco reduzido de oclusão

arterial (55). Não existem dados até o momento que avaliem o impacto dos regimes de profilaxia sobre a mortalidade cardiovascular de pessoas idosas com hemofilia (48).

O risco de câncer aumenta com a idade, afetando também a população de pessoas com hemofilia. Entretanto, este risco possui correlação com o status sorológico do indivíduo. Como na população em geral, infectados pelo vírus da hepatite C estão sob maior risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma, e os portadores de HIV possuem risco aumentado de malignidades como linfoma não-Hodgkin e sarcoma de Kaposi (52).

Com os dados disponíveis até o momento, não está claro se os pacientes com hemofilia possuem uma incidência de câncer aumentada, se comparados à população em geral. Enquanto alguns estudos de base populacional levantaram uma menor mortalidade por câncer não-hepatocarcinoma na população de pacientes com hemofilia se comparados ao restante da população (56,57), em outros o desenvolvimento de neoplasias foi a principal causa de óbito entre estes pacientes (58,59).

O aumento na expectativa de vida das pessoas com hemofilia torna indispensável que o especialista do centro de tratamento esteja atento às comorbidades comuns ao envelhecimento. A abordagem através da educação e prevenção de condições como obesidade, hipertensão, risco de quedas, e o diagnóstico de fibrilação atrial, da redução na densidade de massa óssea, bem como avaliação periódica de hepatocarcinoma nos pacientes com cirrose, realizada pelas equipes multidisciplinares nos centros de tratamento, permite a efetiva redução da morbimortalidade. As jovens pessoas com hemofilia são tratadas com produtos seguros na base da profilaxia regular. Esta nova geração provavelmente envelhecerá sem dano articular significativo, e livre das infecções por HIV e HCV. As comorbidades que advirão com o envelhecimento, provavelmente constituirão o desafio terapêutico nesta nova geração de pessoas com hemofilia (48).

2.2.4 Inibidores

A presença de inibidores em hemofilia diz respeito à detecção de aloanticorpos IgG direcionados aos fatores de coagulação exógenos, fator VIII ou fator IX. Estes são capazes de neutralizar a função dos fatores infundidos (60). Por este motivo, também são conhecidos como anticorpos neutralizantes.

A probabilidade do desenvolvimento de inibidores varia de uma pessoa com hemofilia a outra e depende da interação entre múltiplos fatores genéticos e ambientais. O genótipo do *F8* é um importante fator de risco conhecido. Outros possíveis fatores genéticos implicados são a história familiar positiva para o desenvolvimento de inibidores, etnia, genótipo HLA e polimorfismos de genes imunes regulatórios (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70).

Existem diferenças significativas entre as hemofilias A e B no que tange ao desenvolvimento de inibidores, seu manejo, resposta à imunotolerância ou aos produtos hemostáticos alternativos. Enquanto os inibidores ocorrem em cerca de 30% dos pacientes com hemofilia A severa, nos pacientes com hemofilia B severa incidem em menos de 5% dos casos, podendo, porém, estar associados a reações alérgicas graves como choque anafilático ou síndrome nefrótica (60,71).

Na hemofilia A, os fatores de risco não genéticos para a ocorrência de inibidores são atrelados principalmente ao tratamento com o fator VIII. Estes podem ser pelo menos parcialmente explicados pela “teoria do perigo” imunológico (*danger theory*). De acordo com esta teoria, o desenvolvimento de inibidores pode ser influenciado pela extensão do dano tecidual ao momento das infusões de fator VIII. Este modelo propõe que as células apresentadoras de antígenos precisam estar ativadas por sinais de alarme para eliciar uma resposta efetiva de anticorpos (72). Uma vez que a proteína do fator VIII por si só não possui sinais de alarme, espera-se que ocorra a imunotolerância após a exposição ao fator VIII, exceto se essa exposição for acompanhada de sinais de alerta que desencadeiem a maturação das células dendríticas (73,74). Nas situações de sangramentos maiores ou após cirurgias, ocorre a exposição a doses elevadas de fator VIII em associação a inflamação e dano tecidual. Assim, as substâncias liberadas no contexto de dano tecidual poderiam ativar as células apresentadoras de antígenos, com a subsequente apresentação do antígeno fator VIII aos linfócitos T, na presença de sinais co-estimulatórios super expressos. Este mecanismo pode incrementar a produção de anticorpos. A exposição repetida a doses elevadas de fator VIII no contexto de sangramentos maiores ou cirurgias já foi associada ao risco aumentado de desenvolvimento de inibidores (75, 76, 77, 78).

De outra forma, nos regimes de profilaxia, as infusões ocorrem com menor frequência e dosagem, e fora do contexto de dano tecidual. A apresentação do antígeno fator VIII aos linfócitos T ocorre na ausência de sinais co-estimulatórios. Desta forma, a imunotolerância pode ser induzida pela geração de linfócitos T regulatórios a partir das células naïve, ou mesmo desencadear a anergia das células T já previamente “primadas” (74). Observações de

que os regimes de profilaxia podem estar associados a uma redução no risco de inibidores, sustentam esta hipótese (75, 79, 80). Entretanto, até o momento não está elucidado se o momento da introdução da profilaxia, ou se a dose ou regime empregados, afetam o risco do desenvolvimento de inibidores (71).

Além dos fatores de risco genéticos, o que inclui a severidade da hemofilia, fatores de risco ambientais como a intensidade da exposição aos concentrados de fatores, e o tipo de concentrado (origem plasmática ou recombinante), também podem estar implicados (60).

Os inibidores são avaliados pelo ensaio de Bethesda, ou preferencialmente, pelo teste Bethesda modificado por Nijmegen. A definição de um inibidor positivo é um título superior a 0,6 unidades Bethesda (UB) para hemofilia A, ou igual ou superior a 0,3 UB para a hemofilia B. Um inibidor é considerado de baixa resposta se possui um título inferior a 5 UB, e de alta resposta se o título for igual ou superior a 5 UB. A maioria dos inibidores de baixa resposta são transitórios. Um inibidor transitório é definido como um inibidor positivo cujos títulos caem abaixo do limiar de positividade, dentro do período de 6 meses de sua detecção, na ausência de alterações no regime terapêutico, e na ausência de desafio antigênico com concentrados de fatores. Os inibidores de alta resposta tendem a ser persistentes. Seus títulos até podem sofrer um decréscimo ou se tornarem indetectáveis após longos períodos sem exposição aos concentrados de fatores; porém, aumentam rapidamente dentro de 3 a 5 dias da exposição aos concentrados, o que é conhecido como resposta anamnésica (60).

A avaliação rotineira da presença de inibidores é particularmente importante durante o período de maior risco para o seu desenvolvimento, ou seja, a cada 6 a 12 meses do início da reposição de concentrados de fatores, e pelo menos anualmente após. Embora alguns grupos advoquem avaliações rotineiras mais frequentes, não há dados embasados suficientes para esta determinação (81). Situações em que a testagem para inibidores se encontra indicada incluem:

- após as exposições iniciais aos concentrados de fatores de coagulação;
- após exposições intensivas, ou seja, exposições diárias por um período superior a cinco dias consecutivos;
- na presença de sangramentos persistentes ou o desenvolvimento de articulação alvo, a despeito de terapia adequada com os concentrados de fatores;

- meia-vida ou recuperação do concentrado inferiores ao esperado, sendo a recuperação inferior definida por menos do que 66% da atividade esperada de fator VIII 15 min após a infusão do mesmo. **(71)**
- na presença de resposta clínica ou laboratorial inferior à esperada no contexto de terapia adequada com os concentrados de fatores;
- antes de cirurgias;
- na presença de resposta pós-operatória inferior à esperada no contexto de terapia adequada com os concentrados de fatores. **(60)**

Os anticorpos inibidores ocorrem com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre os pacientes com hemofilia A severa previamente não expostos aos concentrados de fatores, sendo que 79% dos mesmos ocorrem dentro dos 20 primeiros dias de exposição, e os 21% restantes, dentro das primeiras 75 exposições. **(71, 82)** As taxas de desenvolvimento de inibidores variam entre os estudos, e podem ser subestimadas naqueles que incluem pacientes já previamente expostos a concentrados de fatores. **(83)**

A incidência de inibidores nas hemofilias A leves e moderadas é inferior à observada nos pacientes acometidos por hemofilia A severa, da ordem de 5 a 10%. Tais inibidores tipicamente ocorrem em idades mais avançadas, e após exposição intensiva aos concentrados, no contexto de cirurgias ou sangramentos mais graves **(84, 85)**. Na maioria dos casos, trata-se de inibidores de baixa resposta, sendo os de alta resposta menos frequentes nesta população **(86)**.

Embora atualmente estejam disponíveis, aos pacientes acometidos por inibidores, modalidades terapêuticas não oriundas de fatores de coagulação, há um consenso de que a estes pacientes deve ser oferecida, quando possível, a tentativa de erradicação destes anticorpos neutralizantes, por meio de protocolos de imunotolerância **(87)**.

Nos inibidores de baixa resposta, a manutenção da terapia com concentrados de fatores de coagulação é preferível, se níveis adequados dos fatores são alcançados. O acompanhamento clínico cuidadoso destes pacientes é fundamental, pois doses mais elevadas que o habitual podem ser necessárias para atingir a hemostasia adequada **(88)**. O tratamento dos pacientes acometidos por inibidores de alta resposta deve envolver o emprego de produtos de by-pass, sendo atualmente disponíveis o fator VII ativado recombinante (rFVIIa), ou o complexo protrombínico ativado, derivado plasmático **(60)**.

A presença de inibidores na hemofilia B é praticamente exclusiva da forma severa **(89)**. Estes anticorpos ocorrem com pouca frequência, com uma incidência cumulativa de cerca de 5% **(90)**. O desenvolvimento de um inibidor na hemofilia B é a complicação mais temida, não apenas pela perda de resposta aos concentrados, mas também pelo risco associado de anafilaxia e síndrome nefrótica **(89)**.

A dinâmica da ocorrência dos inibidores na hemofilia B é similar à evidenciada na hemofilia A, a maioria ocorrendo em uma mediana de 9 a 11 dias de exposição, e antes da vigésima, tipicamente antes dos dois anos de idade **(91)**. As estratégias de tratamento também são semelhantes, com foco na obtenção da hemostasia e erradicação do inibidor **(60)**.

Atualmente, o desenvolvimento de inibidores é a maior complicação relacionada à hemofilia e o seu tratamento, com impacto na morbidade e qualidade de vida dos pacientes acometidos **(1)**.

2.2.5 Profilaxia em hemofilia

Profilaxia em hemofilia consiste na administração regular de produtos terapêuticos com o objetivo da manutenção da hemostasia e prevenção de sangramentos, em especial hemartroses, que podem levar a artropatia e incapacidade. A profilaxia deve ser capaz de manter as pessoas com hemofilia saudáveis e atuantes, incluindo atividades físicas e sociais no domicílio, escola, trabalho e comunidade, de maneira similar às pessoas não hemofílicas **(60)**.

A história da profilaxia em hemofilia A teve início em Malmö, na Suécia, no ano de 1958, quando a Professora Inga Marie Nilsson (1923-1999) introduziu infusões profiláticas de crioprecipitado ou concentrados de fatores de coagulação de pureza intermediária, a intervalos regulares, visando manter os níveis plasmáticos de fator VIII acima de 1% e a prevenção de sangramentos. Tratamento semelhante para a hemofilia B teve início em 1972 **(92)**.

Na ausência de terapia específica, pessoas com hemofilia grave podem apresentar sangramentos articulares tão frequentes quanto 20 a 30 episódios por ano **(93)**.

Em 2014, foram publicadas as definições para terapia de reposição dos concentrados de fatores de coagulação: **(24)**

- Tratamento episódico (“sob demanda”): tratamento realizado a qualquer tempo para um sangramento clinicamente evidente.

- Profilaxia primária: tratamento contínuo e regular, iniciado na ausência de doença articular osteocondral, avaliada por exame clínico e/ ou de imagem, antes da segunda hemartrose clinicamente documentada, e antes dos três anos de idade.

- Profilaxia secundária: tratamento contínuo e regular, iniciado após duas ou mais hemartroses, e antes de doença articular detectada por exame clínico e/ ou de imagem.

- Profilaxia terciária: tratamento contínuo e regular, iniciado após o estabelecimento de doença articular detectada por exame clínico e/ ou de imagem.

- Profilaxia intermitente (periódica): tratamento realizado para a prevenção de sangramentos, por períodos não superiores a 45 semanas no ano.

Estudos observacionais e retrospectivos sobre a longa e pioneira experiência da Suécia e Países Baixos no emprego da profilaxia nas pessoas com hemofilia demonstraram o benefício desta abordagem (94). Um dos primeiros estudos observacionais prospectivos descreveu, em 1994, o seguimento por 6 anos de 501 pacientes com hemofilia A severa com idade inferior a 25 anos e sem inibidores, em 21 Centros de Tratamento dos Estados Unidos, Europa e Japão. Foram avaliados escores ortopédicos e radiológicos de tornozelos, joelhos e cotovelos ao ingresso no estudo e após o seguimento de 6 anos. Aproximadamente 10% dos pacientes tinham as 6 articulações normais na inclusão do estudo, e destes, 50% as mantiveram. O emprego da profilaxia (na maior parte dos pacientes, secundária) reduziu a progressão da artropatia ao exame clínico ($p=0.02$) e radiológico ($p<0.001$), quando comparados aos pacientes tratados de forma episódica. Os pacientes sob profilaxia também tiveram menos dias de absenteísmo na escola ou trabalho, bem como menos dias de hospitalização. O consumo de doses elevadas de fatores de coagulação por si não impediu a piora articular, e sim a redução nos sangramentos articulares. Este estudo observacional mostrou ainda que a profilaxia secundária beneficiou quem já apresentava dano articular ao início do estudo (95).

Outro estudo, publicado em 1997, incluiu inicialmente 35 pacientes avaliados pelo período de 6 a 21 anos. Um paciente faleceu de SIDA em 1993 e foi excluído. Permaneceram 34 pacientes, dos quais 29 com hemofilia A e 5 com hemofilia B, com idade entre 7 e 22 anos no momento da inclusão, e idade ao início da profilaxia entre 1 e 4,5 anos. Todos os pacientes tinham escores clínicos e ortopédicos normais ao ingressar no estudo. Os pacientes mais antigos iniciaram o tratamento entre 1973 e 1978, e o regime de profilaxia sofreu intensificações ao longo do tempo. Dois pacientes apresentaram piora no status articular, relacionada possivelmente a má-adesão, enquanto os demais mantiveram seus escores

idênticos aos iniciais. Esta pequena coorte de longo seguimento demonstrou a efetividade, neste grupo de pacientes, do regime de profilaxia na manutenção da saúde articular de pacientes acometidos por hemofilia A e B severas (96). Entretanto, ensaios clínicos randomizados ainda permaneciam escassos.

Uma revisão sistemática, publicada no ano de 2011 na Cochrane Library, avaliou as evidências disponíveis para a efetividade da profilaxia com concentrados de fatores de coagulação no manejo das pessoas com hemofilia (97). Para esta revisão, foram avaliadas 890 referências, das quais 119 consideradas para análise, 29 sujeitas a inclusão, mas apenas 6 estudos, com um total de 142 participantes, foram identificados como relevantes para revisão sistemática e incluídos na análise dos dados. Destes, dois estudos eram randomizados, controlados, mas abertos. O estudo JOS (98) incluiu apenas pacientes em profilaxia primária, enquanto o estudo ESPRIT abordou pacientes em profilaxia primária e secundária (99). Os demais estudos descreveram dados de profilaxia secundária. Estes possuem um desenho de *cross-over*, sendo que a ordem da intervenção foi randomizada, e todos os pacientes receberam tanto o tratamento ativo, quanto o controle (100, 101, 102, 103). Diferentes intervenções foram utilizadas nestes estudos de *cross-over*, publicados nos anos de 1976 (100,103), 1977 (101) e 1997 (102). Os braços de tratamento foram uma dose mais elevada na profilaxia: elevação do fator VIII para 25% x 1% e 30% x 15% (100, 101) ou administrações de concentrados mais frequentes: fator IX 15 IU/kg semanal x 7,5 UI/kg 2x semana (103), ou uma dose de profilaxia modificada de acordo com dados individuais de farmacocinética (102).

Os eventos catastróficos de infecção por HIV e HCV na população de pessoas com hemofilia, relacionada aos produtos derivados sanguíneos e ocorrida nos anos 80, refreou a implementação de estudos clínicos bem desenhados durante mais de uma década. O aperfeiçoamento nas técnicas de redução e inativação de patógenos nos concentrados derivados de plasma (104) e a introdução dos fatores de coagulação de origem recombinante, tornaram o tratamento moderno da hemofilia praticamente isento de riscos de contaminação. Ainda assim, a efetividade da profilaxia descrita em estudos observacionais com seguimento superior a 20 anos, em alguns casos, ofuscou e inibiu a busca por ensaios clínicos randomizados neste cenário (95,96,97).

Digno de nota, esta revisão sistemática salienta que pelo menos 30 estudos observacionais, publicados desde a década de 60, descreveram os dados de 1960 pessoas com hemofilia sob profilaxia com concentrados de fatores, e os de 1312 pessoas acometidas, tratadas sob demanda. Embora não possuam a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados,

estes estudos observacionais indicam o claro benefício da profilaxia sobre os desfechos de frequência de sangramentos e deformidade articular (97).

No primeiro ensaio clínico randomizado publicado, 65 meninos com hemofilia A foram alocados de forma randômica para o braço de profilaxia, designada como infusões regulares de fator VIII recombinante, ou para o braço tratamento otimizado sob demanda. Foram incluídas crianças com idade inferior aos 30 meses, atividade do fator VIII inferior a 2 UI/dL, pesquisa de inibidor negativa, histórico de 2 ou menos hemartroses nas articulações avaliadas e exames clínico (incluindo amplitude de movimento) e de imagem normais à admissão. O desfecho primário foi a incidência de dano ósseo ou cartilaginoso, detectado nas articulações índice (tornozelos, joelhos e cotovelos), por radiografia ou ressonância nuclear magnética (RNM), avaliada aos 6 anos de idade. As crianças no grupo da profilaxia (n=32) receberam infusões de fator VIII 25 UI/kg em dias alternados. Os meninos alocados no grupo sob demanda foram tratados apenas por ocasião de sangramentos clinicamente reconhecidos, em especial hemartroses, na posologia de 40 UI/kg no dia do evento, e 20 UI/kg nos dois dias subsequentes.

Aos 6 anos de idade, 93% das crianças no grupo da profilaxia, e 55% das tratadas sob demanda, tinham a estrutura articular normal na RNM (p=0,006). As crianças no regime de profilaxia apresentaram uma mediana de 1,2 sangramentos/ano, contra 17,1 sangramentos/ano no grupo tratado sob demanda. Os pacientes sob profilaxia apresentaram 0,6 hemartroses/ano, versus 4,9 no grupo sob demanda (p<0,001). Ainda, 3/33 pacientes no grupo sob demanda apresentaram uma hemorragia com risco de vida (intracraniana ou gastrointestinal), e nenhum no grupo tratado com profilaxia, achado sem significância estatística (p=0,24).

O grupo da profilaxia teve um consumo de fatores de coagulação quase três vezes superior. Neste estudo, na idade de 6 anos, uma criança no braço da profilaxia recebeu 6000 UI de fator VIII/kg/ano, comparada a cerca de 2500 UI/kg/ano na modalidade sob demanda otimizada. Ao preço aproximado de US\$ 1 por UI de fator VIII recombinante, o custo deste regime de profilaxia para um indivíduo de 50 kg alcança US\$ 300.000 ao ano.

Cerca da metade das anormalidades articulares detectadas na RNM não eram evidentes ao estudo radiológico, comprovando a menor sensibilidade deste método. Surpreendentemente, o número de hemartroses clinicamente significativas correlacionou-se mal com os desfechos determinados por RNM. Anormalidades articulares evidenciadas na RNM não eram aparentes ao exame clínico das crianças muito pequenas. Esta ausência de achados ao exame clínico

pode levar à impressão errônea de que a terapia episódica (sob demanda) é efetiva, em particular para as crianças com pouca idade. Este trabalho tem a hipótese de que pequenas hemorragias crônicas nas articulações ou osso subcondral dos jovens meninos acometidos por hemofilia grave, causa a deterioração articular na ausência de evidência clínica de hemartrose, e a profilaxia primária preveniria este processo subclínico.

A terapia episódica utilizada neste estudo foi considerada experimental, por utilizar doses mais elevadas e um maior número de infusões do que as previstas no manejo habitual. Esta modalidade aumentada foi empregada porque o resultado do manejo habitual sob demanda é considerado insuficiente (95). Ainda assim, o resultado foi claramente inferior ao regime de profilaxia em dias alternados (98).

O segundo ensaio randomizado elencado pela revisão sistemática da Cochrane avaliou inicialmente 55 meninos com hemofilia A severa, entre 1 e 7 anos de idade (mediana de 4 anos), com avaliação articular clínico-radiológica normal à admissão, e pelo menos um episódio de sangramento nos 6 meses prévios. Estes foram randomizados para o braço de profilaxia com fator VIII recombinante (25 UI/kg 3x semana) ou tratamento sob demanda com dose ≥ 25 UI/kg a cada 12 a 24h, até a resolução clínica do episódio de sangramento. O período de seguimento foi de 10 anos (99).

As crianças alocadas para a profilaxia (n=21) apresentaram menos hemartroses do que as tratadas na modalidade episódica (n=19), com 0,2 versus 0,52 eventos por paciente/mês ($p < 0,02$). A avaliação radiológica demonstrou sinais de artropatia em 6 pacientes sob profilaxia (29%) contra 14 no esquema episódico (74%), com $p < 0,05$. A profilaxia foi mais efetiva quando iniciada precocemente (antes dos 36 meses de idade), sendo estes pacientes acometidos por menos hemartroses (0,12 sangramentos articulares por paciente/mês), e sem sinais radiológicos de dano articular.

A média de consumo de fatores de coagulação foi de 8852 UI/paciente/mês no grupo da profilaxia contra 3981 UI/paciente/mês no tratamento episódico. A metade dos pacientes no grupo da profilaxia necessitaram de acesso venoso central (todos portocath), e nenhum no grupo episódico. Destes 10, 6 pacientes apresentaram infecção do cateter, dentro de 1 a 60 meses da colocação (mediana de 6 meses). Em dois pacientes, o cateter foi removido, o que requereu hospitalização por 2 dias, em ambos os casos.

Neste estudo, a profilaxia na dose de 25 UI/kg 3x semana reduziu de forma significativa a frequência de sangramentos, em especial hemartroses. Ainda assim, a incidência de

sangramentos articulares foi considerada elevada com 0,2 eventos/paciente/mês, quatro vezes superior ao estudo anteriormente descrito (98). Essa diferença é possivelmente explicada pela idade dos pacientes nos dois estudos. Enquanto o primeiro incluiu pacientes de até 2,5 anos, neste foram incluídos pacientes de 1 a 7 anos, com uma mediana de idade de 4. No subgrupo de crianças com idade inferior a 3 anos, a incidência de sangramentos foi muito semelhante entre os dois trabalhos. Embora esta população de pacientes tenha apresentado os melhores desfechos, a profilaxia foi capaz de reduzir o risco de dano articular mesmo naqueles pacientes que a iniciaram mais tardiamente, ainda que com menor eficácia. A elevada taxa de infecção dos cateteres se mostrou motivo de preocupação, podendo estar associada ao desenvolvimento de inibidores. Conforme esperado, o custo da profilaxia foi superior ao dobro do tratamento episódico. Neste estudo prospectivo, o custo por episódio de sangramento evitado foi estimado em €7.537. O custo da melhor preservação da saúde articular de uma criança com hemofilia, para um período aproximado de 7 anos, foi estimado em cerca de €200.000, ou cerca de €2500 ao mês. Nestes valores, não foram incluídas as despesas consideráveis, relacionadas ao manejo das infecções de cateter. Ainda assim, o elevado custo da profilaxia foi considerado válido, dado o impacto nos desfechos ortopédicos e relacionados à qualidade de vida (99).

A revisão sistemática da Cochrane Library incluiu seis estudos, (98, 99, 100, 102, 102, 103) com um total de 142 participantes, com diferentes graus de artropatia no momento da inclusão, e intervenções variáveis, o que permitiu a compilação apenas parcial dos dados disponíveis. Ocorreu especial distinção à relevância dos estudos observacionais, não incluídos na análise. Considerados em seu conjunto, os estudos clínicos randomizados e observacionais, proveem evidência de que a administração profilática de fatores de coagulação é efetiva para a prevenção, ou menor progressão, da artropatia hemofílica (97).

Ainda em 1995, anos antes da publicação dos estudos randomizados e da revisão sistemática, foi publicado um comunicado conjunto entre a Federação Mundial de Hemofilia (*World Federation of Hemophilia – WFH*) e a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization – WHO*), redigido a partir de uma reunião ocorrida em Genebra, em março de 1994. Já naquela ocasião, a profilaxia foi considerada a modalidade terapêutica de escolha para as pessoas com hemofilia severa, devendo iniciar com 1 a 2 anos de idade e continuada por tempo indeterminado. Entretanto, este mesmo documento reconheceu os desafios do manejo da hemofilia para os países em desenvolvimento. Recursos financeiros escassos,

desconhecimento sobre essa doença rara, dificuldades de acesso aos testes diagnósticos e produtos terapêuticos, são algumas das adversidades elencadas **(105)**.

A administração profilática de concentrados de fatores de coagulação adequados às pessoas com hemofilia, geralmente 20 a 40 UI/kg 2 a 3x por semana, mantém sua função musculoesquelética praticamente normal, porém implica no consumo de cerca de 2500 a 6000 UI/kg/ano. Na falta de acesso a estes quantitativos, o tratamento episódico (sob demanda) permanece amplamente empregado para tratar os episódios de sangramento, ao invés de preveni-los. Mesmo nos países em desenvolvimento que dispõem de 1500 a 2000 UI de concentrados de fatores por kg/ano, apenas o tratamento episódico é muitas vezes empregado. Na busca de um melhor cuidado para as pessoas com hemofilia que vivem nos países em desenvolvimento, grandes questões que se colocam são: qual seria a quantidade mínima de concentrados de fatores de coagulação requerida para a melhora dos desfechos a longo prazo, e ainda, qual a melhor forma de administração, em termos de posologia e intervalo entre doses **(2, 6, 21)**.

Em relação ainda à terapia episódica (sob demanda), outra questão importante diz respeito a linearidade da correlação entre maiores doses de concentrados e melhores desfechos musculoesqueléticos, como observado na modalidade de profilaxia. Nestes países, o incremento na disponibilidade de concentrados de fatores para o tratamento episódico teria impacto na história natural dos sangramentos e disfunção musculoesquelética?

O estudo MUSFIH, publicado em 2017 e que contou com a participação de dois centros brasileiros, avaliou o desfecho musculoesquelético de crianças sob terapia de reposição episódica. Trata-se de um estudo longitudinal que incluiu 255 crianças de 10 centros distribuídos em 9 países em desenvolvimento, com um seguimento de 5 anos **(107)**.

Os desfechos foram documentados pela taxa de sangramento articular anual, escores clínico da WFH, radiológico de Pettersson e escore FISH para independência funcional **(107, 108)**. Foram 255 pacientes elegíveis, 86% com diagnóstico de hemofilia A, e os demais, hemofilia B. Perda de seguimento foi a responsável pelo egresso de 48 (18,8%) dos pacientes, e dois faleceram, um em acidente de trânsito, e outro decorrente de um sangramento intracraniano. Dos 203 pacientes para os quais os dados encontravam-se disponíveis, 164 permaneceram apenas sob a modalidade de tratamento episódica, e foram incluídos no estudo, e 39 receberam profilaxia contínua (superior a 45 semanas/ano por um ou mais anos), e seus resultados não foram incluídos. A mediana de idade ao ingressar no estudo foi de 10 anos (5 a

12), e as articulações comprometidas no momento da inclusão eram cotovelos (35%), joelhos (29%), tornozelos (21%), ombros (3%) e quadril (2%).

Durante o seguimento, três pacientes (1,4%) apresentaram sangramento intracraniano, um dos quais foi fatal. A mediana de uso de concentrados de fatores de coagulação pelos 164 pacientes que permaneceram em tratamento esporádico foi de 662 UI/kg (intervalo interquartis: 280-1437). A mediana de dose anual nos diferentes centros variou de 72 a 2124 UI/kg. Para fins de comparação dos desfechos, os participantes foram divididos por faixas de uso anual dos concentrados. A taxa de sangramento articular anual foi de 10 (intervalo interquartis: 5 a 17), e a mediana de alteração nos escores clínico da WFH e radiológico de Pettersson foi de 0,4 ao ano para ambos, enquanto o escore FISH deteriorou 0,2 ao ano, sem correlação entre o consumo de concentrados e os escores citados.

Em consonância com a natureza episódica da terapia proposta, os pacientes com taxas de sangramento articular anual mais elevadas consumiram as doses mais altas dos concentrados de fatores, gerando a impressão paradoxal de que o consumo mais elevado dos produtos está associado a piores desfechos de sangramento. A correlação dos escores articulares com o consumo dos concentrados foi na mesma direção. Ainda, o consumo mais elevado dos fatores de coagulação não demonstrou impacto positivo no absentismo escolar.

Ao início do estudo, publicado em 2017, todos os países dos centros participantes utilizavam a terapia episódica no manejo das pessoas com hemofilia, porém com ampla variação na disponibilidade dos concentrados de fatores (100 a 2000 UI/kg/ano). Foi claramente demonstrado que os pacientes com taxas mais elevadas de sangramentos consumiam os maiores quantitativos de fatores, e ainda assim apresentavam piores desfechos. Esta foi a comprovação de que a terapia episódica, mesmo em patamares mais elevados de consumo, não é capaz de alterar o perfil de sangramentos dos pacientes e o seu impacto definitivo na saúde musculoesquelética. Portanto, a modalidade de tratamento episódica definitivamente não é recomendada para o manejo das pessoas com hemofilia a longo prazo **(106)**.

O estudo acima descrito levou a um comentário na mesma edição do periódico **(109)**, em que foi mencionado que, mesmo na Europa Ocidental, a profilaxia primária estava efetivamente implementada em apenas 80% das crianças com hemofilia severa **(110)**, e que nos Estados Unidos, as diferenças nos desfechos articulares entre portadores de hemofilia severa e moderada ainda persistiam, com pelo menos um terço das pessoas com hemofilia

grave, nascidas após 1992, relatando mais de cinco sangramentos em um período de 6 meses (111). Este comentário ainda propôs que, especialmente nas crianças pequenas, uma profilaxia de baixa dose com 1000 a 2000 UI/kg/ano pode fazer uma diferença dramática, e dosagens tão baixas quanto 10 a 15 UI/kg 2 a 3x por semana são capazes de prevenir 80% dos episódios de sangramentos (112).

A idade ao início da profilaxia é um preditor potente dos desfechos musculoesqueléticos no longo prazo, além de reduzir o risco de sangramentos intracranianos, mais frequentes nas crianças muito pequenas (60, 113). Estudos de coorte com seguimento longo demonstraram que mesmo um pequeno número de sangramentos articulares, ocorridos antes do início da profilaxia, podem resultar em artropatia hemofílica definitiva em alguns pacientes (92). Embora seja consenso de que a profilaxia regular, iniciada precocemente e com doses adequadas consiste no *standard of care* no tratamento da hemofilia, a melhor abordagem para esta terapêutica ainda é passível de discussão. Os principais modelos de profilaxia primária à base de concentrados de fatores empregam inicialmente altas doses ou baixas doses escalonadas. A principal diferença entre essas duas abordagens diz respeito especialmente à frequência das aplicações dos concentrados de fatores, e não necessariamente às doses aplicadas.

Os esquemas sugeridos pela Federação Mundial de Hemofilia, para profilaxia com concentrados de fatores de coagulação de meia vida convencional, de acordo com a intensidade do regime, são:

- Profilaxia com altas doses: aplicação de 25 a 40 UI/kg de fator VIII a cada 2 dias ou 40 a 60 UI/kg de fator IX 2x semana, com um consumo anual superior a 4000 UI/kg de concentrados.

- Profilaxia com doses intermediárias: aplicação de 15 a 25 UI/kg de fator VIII, 3 dias por semana, ou 20 a 40 UI/kg de fator IX 2x semana, com um consumo anual entre 1500 e 4000 UI/kg de concentrados.

- Profilaxia com baixas doses: aplicação de 10 a 15 UI/kg de fator VIII, 2 a 3 dias por semana, ou 10 a 15 UI/kg de fator IX 2x semana, com um consumo anual entre 1000 e 1500 UI/kg de concentrados (60).

O esquema de profilaxia com doses escalonadas tem um início menos intensivo, geralmente com infusões semanais. Este modelo permite às crianças e seus familiares uma

maior aceitação sobre o início da profilaxia e melhor adaptação às punções venosas, possivelmente aumentando a adesão à terapia proposta. Esta abordagem também aparentemente resulta em uma menor necessidade de implantação de dispositivos para acesso venoso central. Uma vez que a exposição precoce a doses frequentes e elevadas de fatores de coagulação parece estar associada a um maior risco de desenvolvimento de inibidores, outro benefício hipotético da modalidade escalonada, ainda não demonstrado, estaria relacionado ao menor desenvolvimento destes anticorpos neutralizantes.

Entretanto, as crianças pequenas que iniciam o protocolo de profilaxia com baixas doses necessitam de supervisão atenta, e o escalonamento rápido de doses (seja em todos os pacientes ou de acordo com a clínica de sangramentos) deve ser considerado, a fim de prevenir sangramentos e evitar morbidade **(60)**.

Em 2009, uma publicação envolvendo a Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde brasileiro descreveu o primeiro compilado dos dados referentes ao registro brasileiro de coagulopatias hereditárias. Neste trabalho, enfatizou-se que os pacientes acometidos por estas condições, em território nacional, eram tratados com concentrados de fatores de coagulação derivados plasmáticos em sua maioria, e importados em sua totalidade. Embora o tratamento tenha sofrido progressos importantes na década anterior, ainda se tratava de modalidade episódica (sob demanda), com a profilaxia primária indisponível. Descreveu-se ainda que tratavam de pacientes com reduzido nível socioeconômico em sua maioria, e acometidos por complicações musculoesqueléticas crônicas **(114)**.

Em 6 de maio de 2014, através do Ato Portaria Número 364, o Ministério da Saúde brasileiro, na Secretaria Atenção à Saúde, aprova o protocolo de uso de profilaxia primária para hemofilia grave. O texto da Portaria descreve:

“Considerando o Decreto 3.990, de 30 de outubro de 2001, que regulamenta o art.26 da Lei no 10.205, de 21 de março de 2001, e conforme redação do Decreto 5.045, de 08 de abril de 2004, que transfere à Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde a competência de normatizar a área de hemoterapia e hematologia, bem como gerir a Política Nacional de Sangue e Hemoderivados;

Considerando o inciso IX do Decreto no 3.990, de 2001, conforme redação do Decreto 5.045, de 2004, que determina competência da Secretaria de Atenção à Saúde para o planejamento e coordenação da política de medicamentos estratégicos imprescindíveis a

assistência hemoterápica e hematológica, bem como garantir o acesso aos hemoderivados para os portadores de coagulopatias;

Considerando a Deliberação no 40/2011 da CITEC, ratificada pelo Ministro da Saúde, que aprovou a incorporação da profilaxia primária para hemofilia grave conforme protocolo clínico de dose escalonada do Ministério da Saúde; e

Considerando a relevância do tema e a avaliação da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgências da Secretaria de Atenção à Saúde (CGSH/DAHU/SAS/MS), resolve:

Art.1 Fica aprovado o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave, conforme estabelecido no Anexo desta Portaria.

§1º O Protocolo citado no caput contém orientações relacionadas ao tratamento profilático de crianças acometidas por Hemofilia A e B grave, para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica, reduzir outros sangramentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

§2º Os critérios de inclusão e de exclusão no Protocolo, bem como as orientações de acompanhamento dos pacientes, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios.

Art. 2 É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento e quanto aos procedimentos preconizados para a Profilaxia Primária em Hemofilia Grave, conforme Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, do Anexo I desta portaria.

Art.3 Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4 Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.”

No Anexo da Portaria, foi explicitado que o objetivo é o tratamento profilático de crianças acometidas por hemofilia A e B graves, com doses escalonadas do fator de coagulação deficiente, para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica, reduzir outros sangramentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os pacientes serão incluídos pelo médico responsável no Centros de Tratamento de Hemofilia (CTH), através de contato individual. São potencialmente elegíveis todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão:

- Ter diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B grave. Neste caso, será considerada hemofilia grave se dosagem de fator VIII ou IX for inferior a 2%;

- Ter idade até 36 meses incompletos ou ter apresentado hemartrose em qualquer articulação, ou sangramento grave;

- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão. Pacientes com título histórico máximo inferior a 5 UB/mL poderão ser incluídos desde que a pesquisa de inibidor seja negativa (ou a quantificação do inibidor inferior a 0,6 UB/mL) imediatamente antes da inclusão e não haja resposta anamnésica ao fator VIII.

- Ser registrado e acompanhado regularmente em um CTH;

- Assinar termo de consentimento e responsabilidade;

- Obter aprovação das avaliações médica, de enfermagem, psicossocial e musculoesquelética realizadas pela equipe multiprofissional do CTH. A equipe multiprofissional deve ser minimamente composta por profissional médico e de enfermagem.

- Comprometer a registrar todas as infusões em planilha própria, para rastreabilidade das informações sobre infusão e intercorrências.

Os critérios de exclusão são:

- Pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens.

- Idade igual ou superior a 36 meses.

Os CTH se responsabilizarão pela inclusão e adesão dos pacientes ao protocolo e pela inclusão dos dados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias.

Neste protocolo, o tratamento com doses escalonadas preconiza três estágios de escalonamento:

- Estágio A: dose inicial 50 UI/kg do fator deficiente 1x semana.

- Estágio B: na vigência do uso do concentrado do fator deficiente na dose de 50 UI/kg 1x semana, e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas a seguir, a dose deve ser aumentada para 30 UI/kg 2x semana, com intervalo mínimo de 2 dias entre as doses.

- Estágio C: na vigência do uso do concentrado do fator deficiente na dose de 30 UI/kg 2x semana, e ocorrendo uma ou mais das três modalidades de sangramento descritas a seguir, a dose deve ser aumentada para 25 UI/kg 3x semana em dias alternados. Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 5 UI por kg, sem alterar a frequência.

A frequência e a dose semanal do concentrado de fator deficiente deverão ser modificadas quando ocorrer uma ou mais das seguintes situações:

- O paciente apresentar até 2 hemartroses detectadas clinicamente na mesma articulação, em um período de até 3 meses consecutivos;

- O paciente apresentar 3 sangramentos detectados clinicamente, seja de partes moles ou articulares – mesmo que em articulações diferentes, em um período de 3 meses consecutivos;

- O paciente apresentar 3 ou mais hemartroses detectadas clinicamente, enquanto estiver recebendo a mesma dosagem do concentrado de fator deficiente, em qualquer período de tempo.

Em relação à duração do tratamento, o paciente deverá ser estimulado a manter a profilaxia até alcançar a maturidade física, o que ocorre, na maior parte dos pacientes, aos 18 anos de idade. Assim, a profilaxia deve ser mantida, no mínimo, até a idade de 18 anos, desde que não apresente algum dos critérios de exclusão. Ao completar 18 anos de idade, a continuidade da profilaxia primária deverá ser definida entre a equipe multiprofissional e o paciente (115).

O protocolo brasileiro de profilaxia primária com escalonamento guarda similaridades com o protocolo canadense, cujos resultados iniciais foram publicados em 2006 (116). A hipótese inicial do estudo prospectivo canadense é de que um regime de profilaxia primária customizado permitiria um menor consumo de concentrados de fatores de coagulação, mantendo desfechos articulares aceitáveis. Neste estudo inicial, 25 meninos com diagnóstico de hemofilia A severa, acompanhados em 10 centros canadenses, foram tratados inicialmente com uma aplicação semanal de 50 UI/kg de fator VIII recombinante. As avaliações ocorreram a cada três meses, e a frequência de infusões escalonada na presença de sangramentos. Os

desfechos de frequência de sangramentos, desenvolvimento de articulação alvo, achados fisioterápicos e radiológicos, bem como a utilização de recursos, foram determinados de forma prospectiva.

Os 25 pacientes foram seguidos entre 1,3 e 5 anos, com uma mediana de tempo de seguimento de 4,1 anos. Treze crianças apresentaram critérios para escalonamento, e a mediana de tempo para aumento da aplicação a 2x semana foi de 3,42 anos. Aos 5 anos, 40% das crianças ainda requeriam apenas aplicações semanais. Treze dos pacientes alocados não haviam apresentado nenhum sangramento articular ao momento da inclusão, e estes apresentaram uma menor tendência a escalonamento, porém este achado não apresentou significância estatística. Quatro crianças desta coorte necessitaram escalonamento para o terceiro nível da profilaxia.

Nove pacientes desenvolveram uma articulação alvo, o mais jovem com 23 meses de idade, e o mais velho, aos 69 meses, a uma taxa de 0,09 por pessoa/ano. Duas crianças permaneceram com articulação alvo mesmo após o escalonamento ao nível 2. Aos 3,5 anos, cerca de 40% das crianças haviam apresentado uma articulação alvo. Foi encontrada uma média de 1,2 sangramento articular por pessoa/ano. Esta coorte consumiu em média 3656 UI/kg/ano de concentrados de fator VIII. Dez pacientes possuíam acesso venoso central, sete prévios ao estudo, e três implantados durante o mesmo, sem complicações associadas. Dois pacientes desenvolveram inibidores transitórios.

A adesão foi excelente. No primeiro passo, 96% das infusões esperadas foram efetivamente aplicadas (3546/3683), e nível similar de aderência nos passos 2 (2x semana) e 3 (dias alternados) foi atingido. O nível de satisfação parental foi muito elevado. Ao final do estudo, a avaliação articular clínica e radiológica foi normal ou próxima do normal para todos os pacientes.

A discussão deste estudo, que emprega um modelo de profilaxia primária semelhante ao brasileiro, menciona os desfechos articulares favoráveis com o dispêndio consideravelmente inferior de concentrados de fatores. E aborda ainda, que nenhum regime de profilaxia é capaz de coibir a totalidade dos sangramentos articulares, mesmo os mais intensivos. Discute ainda que os resultados obtidos permanecem intermediários entre os obtidos com protocolos de altas doses, como o de Malmö, e a terapia episódica ou sob demanda, enfatizando a necessidade de um seguimento mais longo para melhor definição dos desfechos articulares destas crianças, ao atingirem idades mais avançadas (116).

Utilizando um modelo teórico de decisão analítica, foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando o incremento em termos de custo para cada hemorragia articular evitada, e o ganho em termos de anos de vida ajustado pela qualidade (*QALY, quality-adjusted-life-year*) para meninos com hemofilia A severa, aos 6 anos de idade, segundo as modalidades de tratamento com profilaxia padrão, profilaxia escalonada nos moldes canadenses, e terapia sob demanda ou episódica (117).

Esta análise enfocou os custos e desfechos das diferentes estratégias de tratamento utilizando concentrados de fator VIII, para esta população hipotética de crianças. Utilizando a árvore de decisão de Markov, as crianças iniciavam com as seis articulações normais (tornozelos, joelhos e cotovelos), e a história natural de sangramentos articulares e articulações alvo foi modelada para cada grupo. Os dados para tratamento episódico foram obtidos da revisão de prontuário de 24 crianças tratadas no Hospital for Sick Children de Toronto. A redução de sangramentos com a profilaxia foi determinada pela avaliação de três estudos comparativos não randomizados. Os custos diretos incluídos foram os relacionados aos concentrados de fator VIII, exames laboratoriais, visitas médicas, fisioterápicas e de enfermagem, educação para o tratamento domiciliar, inserção de portocath e possíveis complicações associadas, visitas à emergência e dias de hospitalização para eventos hemorrágicos. Os custos indiretos foram os relacionados à perda de dias de trabalho para os pais ou responsáveis.

A expectativa de custos para o período de 5 anos, número total de sangramentos articulares e demais sangramentos, e anos de vida ajustado pela qualidade (*QALY, quality-adjusted-life-year*) foram calculados com modelos de decisão utilizando TreeAge Data Prosuite (TreeAge, Boston, MA, USA). Baseados neste modelo, 89% das crianças tratadas sob demanda apresentariam uma articulação alvo aos 6 anos de idade, comparados a 47% para a profilaxia escalonada, e 12% para as tratadas com regime de profilaxia padrão. Ainda, este modelo estimou que, na modalidade de profilaxia escalonada, na idade de 6 anos, 19% permaneceriam no braço de baixa dose, 64% no nível intermediário, e 19% progrediriam para o nível 3, equivalente à profilaxia padrão.

A razão custo-utilidade obtida foi, em dólares canadenses, de \$542.939 por QALY adquirido com a profilaxia padrão, \$443.185 para a profilaxia com escalonamento de doses, e \$277.209 para terapia sob demanda. Os custos dispendidos em concentrados de fatores corresponderam a 82% da profilaxia escalonada, e 86% da padrão. Comparada ao tratamento episódico, a profilaxia escalonada diminuiu 52 eventos de sangramento articular, a um custo

total de \$165.976, ou \$33.195 ao ano. A comparação com profilaxia padrão reduziu 65 sangramentos articulares, a um custo adicional de \$292.626. Estes dados demonstraram um custo substancial para um incremento relativamente pequeno de qualidade de vida, mensurado pelo HRQoL (*health-related-quality-of-life*). O incremento no custo por QALY adquirido na comparação entre as estratégias de profilaxia padrão e escalonada foi superior a \$1.000.000, demonstrando que a profilaxia escalonada parece ser uma estratégia custo-efetiva, com pequena repercussão em termos de perda de QALY.

Uma análise prévia a este estudo demonstrou uma relação custo-efetividade incremental mais baixa, de \$112.560 por QALY adquirido com a modalidade de profilaxia contra a episódica, utilizando, entretanto, critérios diversos para as definições de caso (118).

Algumas das limitações levantadas na discussão deste estudo incluem a origem dos dados de eficácia, derivadas de dois estudos de caso-controle retrospectivos, e ausência de considerações quanto à adesão ao tratamento profilático. Além, naturalmente, das implícitas aos modelos teóricos.

Considerando as modalidades terapêuticas propostas, os dois regimes de profilaxia apresentaram um custo superior à estratégia episódica, porém com considerável redução de sangramentos articulares e morbidade. As projeções realizadas para o período de cinco anos podem ser incapazes de apreender a totalidade dos benefícios associados à redução dos episódios de sangramentos, em especial articulares. Este estudo descreveu, através de modelagem teórica e em dólares canadenses, valores projetados para as estratégias de tratamento episódica, profilaxia escalonada (em um protocolo semelhante ao adotado pelo Ministério da Saúde brasileiro em 2014), e profilaxia padrão, para um seguimento de 5 anos de crianças com hemofilia A severa.

O grupo canadense publicou em 2013 os dados de seguimento clínico desta coorte (119). Neste momento, 56 pacientes com uma mediana de idade à entrada no estudo de 19 meses (12-30), e uma mediana de seguimento de 92 meses (2 a 156), tiveram seus escores articulares avaliados pela *The Colorado Haemophilia Paediatric Joint Physical Examination (Child PE scale)*. Esta escala avalia oito itens: edema articular, atrofia muscular, deformidade axial, crepitação, amplitude de movimento, contratura em flexão, marcha e desempenho de força, além de medidas subjetivas de dor e emprego de órteses. Foi utilizado também o instrumento *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)* para avaliação da atividade física. As crianças foram avaliadas pelos fisioterapeutas do estudo aos 3, 6 e 10 anos de idade.

Onze centros canadenses incluíram as 56 crianças com uma mediana de sangramentos articulares prévios ao estudo de 0 (0 a 4 para todas as articulações em conjunto), e não articulares de 4 (0 a 28 para todos os sangramentos não articulares). De forma geral, os escores articulares permaneceram muito baixos ao longo do estudo, aumentando discretamente com a idade. A aderência ao protocolo foi muito boa, com uma mediana de 96% na aplicação semanal (34 a 100%), 94% no segundo escalonamento (61-100%) e 97% no terceiro (18-100%). Ao longo do estudo, 47 de 54 pacientes receberam mais do que 80% das infusões previstas. Dois pacientes, ambos do mesmo centro, foram submetidos à radiosinovectomia devido ao desenvolvimento de articulação alvo.

Alguns pacientes aparentemente foram sub-tratados em decorrência de sangramentos não diagnosticados, com consequente dano articular e funcional. Este fato, somado à má adesão ao tratamento, levou a um maior número de sangramentos em alguns poucos pacientes, o que repercutiu em piores escores articulares. O escalonamento das infusões profiláticas está prevista no protocolo, porém, se os sangramentos não são detectados precocemente, este incremento pode ser postergado, com consequente dano permanente. Esta é uma falha dos protocolos escalonados, que pode ser contornada com a detecção mais precoce dos eventos articulares (119).

A última atualização do protocolo de profilaxia primária canadense, com um escalonamento de doses similar ao adotado no Brasil, ocorreu em uma publicação do ano de 2018 (120). Cinquenta e seis meninos foram acompanhados por uma mediana de 10,2 anos (máximo de 16,1), sendo o desfecho primário a avaliação do escore articular através do *Colorado Child Physical Examination Scores (CCPES)* modificado. Com uma mediana de consumo de concentrado de fator VIII recombinante de 3600 UI/kg/ano, ao final do seguimento, os escores articulares apresentaram uma mediana de 1 para tornozelos (intervalo interquartis 1-3; variação de 0 a 12) e 0 para as demais articulações. Não houve eventos adversos relacionados ao tratamento, nem mesmo infecções de cateter. A taxa anual de sangramentos articulares foi de 0,95 (intervalo interquartis de 0,44 a 1,35, variação de 0 a 13,4). Sangramentos de escape ocorreram em 17 (30%) dos pacientes em algum ponto do seguimento. Entretanto, alguns pacientes apresentaram danos articulares permanentes, o que levou este grupo, com o seguimento mais longo, a considerar protocolos mais intensivos de escalonamento (120).

Embora a profilaxia em crianças seja o *standard of care*, muitos adultos permanecem em uma modalidade de tratamento episódica, seja porque nunca foram expostos à profilaxia

quando jovens, seja porque optam pela descontinuação desta terapêutica na idade adulta. Contrastando com a unanimidade da indicação de profilaxia na infância, havia uma escassez de estudos e conseqüente falta de consenso a respeito da manutenção da profilaxia na idade adulta (121). Modelos animais sugerem que, uma vez cessado o crescimento articular, o risco de hemartroses é menor (22). Este pode ser especialmente o caso dos pacientes que receberam profilaxia primária durante a infância e adolescência, e que mantêm uma relativa saúde articular. Outras questões permanecem envolvidas, como a atitude pessoal frente à terapia regular. Enquanto para alguns indivíduos a chegada à idade adulta pode aumentar a adesão às infusões, outros optam de forma autônoma pela redução nas aplicações endovenosas. Ainda, o padrão de atividade física pode sofrer a transição para um estilo de vida mais conscientemente ativo, ou mais sedentário.

Um estudo europeu, publicado em 2007, avaliou o posicionamento de 21 médicos atuantes em centros envolvidos no atendimento de quase 5000 pessoas com coagulopatias hereditárias, em relação às suas práticas e opiniões quanto à profilaxia em pacientes com hemofilia severa e idades entre 16 e 24, e maiores de 50 anos. Inicialmente, os profissionais de quinze dos centros afirmaram que o uso de profilaxia atingia cerca de 70% dos seus pacientes com idades inferiores a 5 anos de idade (121).

Dezoito em dezenove respondedores consideraram a possibilidade de uma modificação no regime de profilaxia adotado na infância, uma vez atingida a adolescência. Os motivos elencados para esta possível mudança no protocolo incluíram: riscos associados à exposição a doses elevadas de concentrados; custos relacionados aos mesmos; expectativa de menor adesão ao regime nesta faixa etária, e consideração de uma menor necessidade fisiológica de reposição de fatores nesta idade. Ninguém considerou adequada a redução no regime de profilaxia antes dos 16 anos de idade. Além do critério etário, foram considerados relevantes para a decisão de alterar o regime: o fenótipo de sangramentos apresentado pelo paciente, o desejo do mesmo, status articular e maturidade. Todos consideraram adequada a reintrodução futura do regime de profilaxia, caso necessário.

Dezenove entrevistados forneceram dados referentes a 218 pessoas com hemofilia na faixa etária entre 16 e 22 anos de idade, nos cinco anos anteriores à avaliação. Destes, 92 pacientes suspenderam totalmente o regime de profilaxia, 59 reduziram a mesma, e 67 mantinham-se no esquema de profilaxia regular iniciada antes dos 5 anos de idade. A duração do seguimento variou entre os centros, sendo o menor de 3 meses, e o mais longo, de 72 meses. Dos 92

pacientes que suspenderam completamente a profilaxia, 48% voltaram a um regime regular devido ao retorno dos sangramentos.

Os médicos entrevistados relataram um total de 251 pacientes em acompanhamento com idade superior a 50 anos. Destes, 58 (23%) encontravam-se sob alguma modalidade terapêutica regular. Os principais motivos descritos para a indicação de profilaxia nesta faixa etária foram a ocorrência de mais de dois episódios de hemartrose ao ano, ou a presença de artropatia crônica (121).

No ano seguinte, um dos primeiros estudos avaliou de forma mais consistente os desfechos relacionados à profilaxia secundária em pacientes adolescentes e adultos (122). Uma coorte observacional retrospectiva avaliou 84 pacientes de 10 centros italianos que apresentavam uma frequência elevada de sangramentos, e que foram migrados de uma modalidade terapêutica episódica para profilática durante a adolescência (30 pacientes) ou a idade adulta (54 pacientes). Em 50 (59,5%) dos pacientes, a razão para troca do regime foi o desenvolvimento de uma articulação alvo com piora do escore ortopédico, em 21 (25%), uma piora importante na frequência de sangramentos e decorrente elevação no consumo de concentrados, em 9 (10,7%) as duas razões e os demais, causas diversas.

A migração para um regime de profilaxia, neste grupo de pacientes, reduziu a média de sangramentos anuais de qualquer natureza (38,5 x 4,2) e articulares (32,4 x 3,3), $p < 0.01$, bem como o absenteísmo em dias no trabalho ou escola (34,6 x 3), $p < 0.01$. A profilaxia secundária também reduziu a média do escore ortopédico, porém este achado apresentou significância estatística apenas no grupo de adolescentes. Conforme esperado, o consumo de concentrados de fatores foi mais elevado no grupo da profilaxia, com a média de 3987 UI/kg/ano x 2871 UI/kg/ano, $p < 0.01$. A adesão ao protocolo foi considerada excelente, com apenas 4 adultos (4,8%) relatando breves interrupções no tratamento durante o período do estudo. Este achado difere de estudos prévios, nos quais a transição para a adolescência foi acompanhada de uma pior aderência, redução ou mesmo interrupção na terapia regular (121,123). A discussão menciona que, de forma semelhante à população brasileira com hemofilia severa, os pacientes italianos iniciaram o programa de profilaxia mais tardiamente e experimentaram hemartroses frequentes na modalidade episódica. Assim sendo, podem ter apreciado os benefícios clínicos e de qualidade de vida associados à profilaxia, e mantiveram-se motivados a seguir neste regime de tratamento (122).

Em outro estudo, a avaliação de 124 pessoas com hemofilia severa de 18 a 35 anos (mediana de idade de 26,9 anos), residentes em seis países, cujos dados foram obtidos de um instrumento tipo questionário, demonstrou que a profilaxia de longo prazo, quando comparada ao tratamento episódico ou profilaxia intermitente, resultou em uma menor frequência de articulações alvo ($p \leq 0.001$), de sangramentos graves ($p \leq 0.05$), episódios de sangramentos recorrentes ($p \leq 0.01$) e necessidade de intervenções cirúrgicas ($p \leq 0.05$) (124).

O centro de Malmö, na Suécia, pioneiro na instituição da terapia profilática, descreveu os desfechos relacionados à profilaxia primária em uma coorte retrospectiva de adultos que fizeram uso de profilaxia durante a maior parte de suas vidas (125). Foram avaliados todos os pacientes com hemofilia severa, nascidos entre 1932 e 1992. Os 81 pacientes avaliados foram divididos em dois grupos: o primeiro iniciou a profilaxia antes dos três anos ($n=30$), e o segundo, após esta idade ($n=51$). Os desfechos foram avaliados com o uso do escore articular HJHS (*Hemophilia Joint Health Score*) e um instrumento para avaliação de qualidade de vida.

A taxa anual de sangramentos articulares, ao final dos três anos de observação, foi inferior no grupo de início precoce da profilaxia (0-3 x 0-17 episódios de sangramento ao ano, $p < 0.006$). No grupo de profilaxia precoce, 25/30 pacientes (83%) não apresentaram nenhum sangramento articular, contra 27/51 (53%) no grupo de início mais tardio da profilaxia, sendo que o primeiro grupo apresentou também melhores escores articulares na escala HJHS. A frequência de sangramentos teve uma correlação estatisticamente significativa com o escore HJHS nos pacientes com início mais tardio da profilaxia, mas não com os precoces. A mediana de escore articular no grupo de adultos com início precoce da profilaxia foi de apenas 3 de 148 pontos possíveis, os melhores resultados descritos na literatura, e indicando a importância do início precoce da profilaxia, antes dos primeiros episódios de hemartrose. A interrupção no tratamento é um fenômeno raro entre os pacientes com hemofilia severa tratados neste centro, com apenas seis descontinuidades no regime de profilaxia: dois pacientes por razões sociais, e os demais seis devido a uma incidência realmente muito baixa de sangramentos (125).

De forma similar ao verificado na profilaxia primária da infância, o benefício desta modalidade terapêutica na idade adulta estava embasado apenas por estudos observacionais, sendo corroborado pelo primeiro ensaio clínico randomizado em 2013, chamado SPINART (126). O primeiro estudo prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico a comparar a profilaxia regular contra o tratamento episódico em pacientes adultos, avaliou 84 pessoas com

diagnóstico de hemofilia A severa e uma mediana de idade de 30,6 anos (15-50 anos), com pelo menos 150 dias de exposição prévia a fator VIII e 6 a 24 episódios de sangramentos nos 6 meses anteriores à inclusão. Estes foram randomizados entre profilaxia primária com 25 UI/kg de concentrado de fator VIII 3x semana (n=42), ou terapia episódica sob demanda (n=42).

Neste estudo, o desfecho primário de eficácia foi o número total de episódios de sangramento após todos os pacientes terem completado um ano de seguimento. Setenta por cento dos pacientes incluídos tinham uma ou mais articulações alvo, e a mediana de episódios anuais de sangramentos anteriores à entrada no estudo foi de 18.

A mediana de dias de permanência no estudo foi de 605 (111 a 1106), sendo a mediana de dias de exposição ao concentrado de fator de 204,5 (42-478) para o grupo em profilaxia, e 73 dias (1-203), para o grupo tratado sob demanda. A aderência à profilaxia foi de 78%, considerada boa. A mediana de dose foi de 3298 UI/kg/ano (1259-4486) para os pacientes em regime de profilaxia, e de 1362 UI/kg/ano (46-4419), pra os tratados sob demanda.

A mediana do total de episódios de sangramento ao longo do estudo, e do total de sangramentos no período de um ano, foi significativamente inferior no grupo da profilaxia (0 x 54,5 e 0 x 27,9 com $p < 0.0001$). A análise dos dados indicou um risco de episódios de sangramentos 14,7 vezes superior para o grupo tratado sob demanda quando comparado ao regime de profilaxia, correspondendo a uma redução de 93% na frequência de sangramentos. A taxa anual de sangramentos foi de 30,5 no grupo sob demanda e de 2 no grupo da profilaxia. A maioria dos sangramentos foram hemartroses, e destas, a maior frequência ocorreu nas articulações alvo.

Embora os benefícios da profilaxia primária sejam mais evidentes quando iniciada precocemente na infância, os dados deste estudo demonstram uma melhora nos desfechos quando comparada ao tratamento episódico, mesmo no grupo de pacientes adultos (126).

Os dados finais deste trabalho foram publicados em 2017 (127). O seguimento por três anos deste grupo de pacientes encontrou uma redução de 94% nos episódios de sangramentos, a despeito de artropatia severa pré-existente. Entre os pacientes sob profilaxia, 35,7% não apresentaram nenhum episódio de sangramento/ano e 76,2%, menos de 2 sangramentos ao ano. Nenhum dos pacientes incluídos no estudo apresentava articulações completamente

normais (escore 0) na avaliação inicial realizada por RNM. Nos dois grupos, ocorreu a deterioração dos escores articulares no terceiro ano, atribuíveis principalmente a alterações osteocondrais. Apesar da redução impressionante de 94% na frequência de sangramentos, não foi evidenciada uma diferença importante entre os grupos em relação à progressão dos escores na RNM, havendo apenas uma tendência a menor deterioro dos escores entre os pacientes mais jovens.

A reversão, interrupção ou redução na progressão do dano articular já instalado, através da instituição de estratégias de profilaxia regular, ainda é considerada controversa. Enquanto há relatos observacionais de que a melhora seria uma possibilidade (95), este estudo randomizado foi incapaz de demonstrar uma menor progressão da artropatia, mesmo com uma redução muito significativa na taxa de sangramentos. A profilaxia é provavelmente efetiva na prevenção da artropatia crônica, mas menos, ou não efetiva, em mudar a história natural de progressão do dano articular já estabelecido (127).

Embora a modalidade terapêutica de profilaxia seja claramente benéfica, apresenta limitações relacionadas aos custos mesmo nos países desenvolvidos. A implementação de dois regimes distintos de profilaxia na Holanda e Suécia foi considerado um experimento natural (128). Foram comparados os custos e desfechos do protocolo de profilaxia primária holandês (considerado intermediário) e sueco (profilaxia padrão, ou altas doses), para pessoas com hemofilia A ou B severa, nascidos entre 1970 e 1994, e incluídos 78 pacientes holandeses e 50 pacientes suecos, com uma mediana de idade de 24 anos (14-37 anos). Nesta coorte de adultos, 34% dos pacientes eram portadores de HCV, e 5% de HIV. O regime de profilaxia holandês utilizou quantidades menores de concentrados de fatores, correspondendo a 2100 UI/kg/ano (intervalo interquartil de 1400 a 2900), e o sueco, 4000 UI/kg/ano (intervalo interquartil de 3000 a 4900), $p < 0,01$. Embora os dois grupos de pacientes tenham iniciado o tratamento precocemente, os holandeses o acessaram cerca de 1 ano após, com uma idade mediana de 1,8 anos contra 0,9 anos dos pacientes suecos, $p < 0,01$.

O desfecho primário foi a avaliação clínica articular, mensurada pela escala *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS), de forma prospectiva. Os dados referentes aos custos foram obtidos retrospectivamente. De forma geral, a frequência de sangramentos foi reduzida, e o nível de atividade física elevado, nos dois grupos. Porém, o grupo de profilaxia intermediária apresentou um aumento na frequência de sangramentos discreto, porém estatisticamente significativo, com uma hemartrose/ano (mediana 1,3 versus 0, $p < 0,01$) e 7 ou 8 episódios de

outros sangramentos (mediana de 10 versus 2,5 sangramentos), ao longo do seguimento de 5 anos. Nesta população, apenas pequenas alterações articulares foram evidenciadas, e poucas limitações de atividades relatadas pelos pacientes. Entretanto, foram detectadas elevações estatisticamente significativas, nos escores HJHS (mediana de 9 versus 7 pontos de 144), e mais limitações nas atividades diárias. Importante salientar que mesmo a profilaxia com altas doses não foi capaz de prevenir completamente o dano articular nos pacientes. Entre os pacientes suecos, 5/44 (11%) apresentaram um escore HJHS igual ou superior a 10, comparados à 31/68 (46%) dos holandeses, $p < 0.01$.

Em relação aos custos, para o período de seguimento de 5 anos, a mediana de custo total expressa em dólares americanos foi 73% maior para o grupo da profilaxia de altas doses quando comparada ao grupo intermediário, US\$850.000 (intervalo interquartis US\$660.000 – 1.009.000) para os pacientes holandeses contra US\$ 1.480.000 (intervalo interquartis US\$1.150.000 – 1.790.000) para os suecos. Utilizando os dados referentes ao período de 5 anos, o custo foi de US\$ 91.000 por episódio de sangramento evitado. Fazendo a projeção para uma expectativa de vida de 70 anos, seriam utilizadas 8,2 x 18 milhões de UI de concentrados de fatores com um custo associado de US\$9,1 milhões contra US\$ 20 milhões.

O estudo conclui que houve um benefício pequeno, porém estatisticamente significativo, no emprego de um regime com doses praticamente dobradas em relação ao esquema intermediário. Esta vantagem foi observada em todos os desfechos avaliados, exceto os relacionados à qualidade de vida. No nível individual, o desafio é identificar quais pacientes poderiam receber um regime de profilaxia com doses inferiores, sem prejuízo importante **(128)**.

O maior estudo prospectivo em profilaxia é um trabalho americano, de base populacional, que avaliou 6196 pessoas com hemofilia A severa, maiores de 2 anos de idade, acompanhadas em 134 centros de tratamento, entre 1999 e 2010 **(129)**. A idade média no momento do ingresso no estudo foi de 17,1 anos (mediana de 14, variação de 2 a 69 anos). Ao longo do tempo, a adoção da profilaxia aumentou de 31 para 59% em toda a população estudada; em 2010, 75% dos menores de 20 anos de idade estavam sob regime de profilaxia. Este incremento foi de 46% para 76% na faixa etária de 2 a até 10 anos de idade, de 30% para 75% entre os adolescentes de 10 a 19 anos, e de 11% para 51% entre os adultos de 20 a 29 anos de idade. Foram demonstradas menores taxas de sangramento articular entre as pessoas em profilaxia de todas as idades, e durante os 12 anos do seguimento, correspondendo a cerca da metade das observadas no grupo em regime de tratamento episódico.

Embora correspondentes ao dobro do observado no grupo sob profilaxia, as taxas de sangramentos articulares diminuíram também na coorte de pacientes fora desta modalidade, nas faixas etárias de 2 a até 10 anos, 10 a 19 anos, e 20 a 29 anos de idade. O número de articulações alvo também diminuiu em todas as coortes de idade, com ou sem profilaxia, com uma redução de 80% no grupo de tratamento regular. Um achado importante foi o de que a profilaxia é capaz de reduzir as taxas de sangramento articular, qualquer sangramento ou desenvolvimento de articulação alvo em todas as faixas etárias e independentemente da idade de início, porém previne perda da amplitude de movimento articular apenas quando iniciada antes dos quatro anos de idade. A análise dos desfechos longitudinais das crianças que iniciaram a profilaxia aos 4 ou 5, ou com 6 ou mais anos de idade, foi incapaz de verificar uma redução significativa na progressão da perda de amplitude de movimento, quando comparada às crianças fora de regime de profilaxia.

Este estudo demonstrou ainda que a profilaxia contínua é capaz de reduzir as taxas de sangramento para os pacientes que apresentam hemartroses ativas, porém oferece pouco, neste quesito, aos indivíduos com artropatia avançada que não sofrem de sangramentos articulares frequentes. Entretanto, ainda assim, estes podem ser beneficiados pela redução na dor e aumento na mobilidade, que permite a realização de tratamento fisioterápico, atividade física, melhora do condicionamento geral e uma melhor participação nas atividades de todos os âmbitos.

Os motivos pelos quais mesmo os pacientes fora de regimes profiláticos apresentaram melhora progressiva em seus desfechos de sangramentos articulares, e em geral, são desconhecidos. Acredita-se que, ao longo do período de seguimento, a melhora nos níveis de educação de pacientes e profissionais de saúde a respeito das implicações negativas das hemartroses tenha levado a uma menor tolerância a respeito das mesmas. A instituição de medidas como profilaxia de curto prazo, otimização da terapia episódica, e a reabilitação fisioterápica, também podem ter contribuído para os melhores desfechos (129).

Individualizar o esquema de profilaxia possivelmente seja a melhor estratégia para a sua otimização, levando em conta fatores como o risco e as taxas de sangramento, perfil farmacocinético, status articular, atividade física e estilo de vida. A compreensão da variabilidade destas condições entre os pacientes, e o ajuste do esquema de profilaxia às mesmas, permitiria uma otimização dos recursos e a preservação da saúde e qualidade de vida dos pacientes. Nos países desenvolvidos, a “tolerância zero” em relação aos episódios de sangramentos pode mostrar-se uma realidade a ser alcançada. Já em países menos abastados, a

profilaxia deve constituir um equilíbrio entre a disponibilidade dos concentrados de fatores, e a otimização destes quantitativos, uma vez que mesmo a profilaxia com menores doses já se demonstrou mais eficaz do que a terapia sob demanda **(130)**.

A profilaxia efetiva é essencial para um desfecho favorável em longo prazo, para adultos e crianças com hemofilia severa. Esta efetividade deve levar em conta os recursos disponíveis (principalmente concentrados de fatores de coagulação), os desencadeadores de episódios de sangramentos (presença de sinovite ou artropatia crônicas, nível de atividade física, entre outros) e, principalmente, o número de sangramentos considerados aceitáveis em um determinado contexto. Em um cenário ideal, o número de sangramentos deveria ser o menor possível, a fim de prevenir o desenvolvimento de dano articular permanente. A severidade da artropatia crônica reflete, de forma cumulativa, a qualidade do tratamento ofertado a um determinado paciente **(131)**. Uma vez ocorrido o dano articular, sua progressão ocorrerá mesmo que outros sangramentos nesta topografia sejam evitados **(95)**.

O emprego da profilaxia em adultos abrange duas populações distintas de pacientes. No primeiro grupo, encontram-se os que foram expostos à profilaxia primária ou secundária em uma tenra idade, e possuem uma boa saúde articular na idade adulta. Há alguma evidência, obtida de estudos observacionais com seguimento por até 30 anos, de que a manutenção do regime de profilaxia iniciado na infância preserve a saúde articular, com a detecção de artropatia muito discreta aos 30 a 40 anos de idade **(125)**. Sob este aspecto, um regime mais intensivo mostrou-se mais efetivo do que doses intermediárias, porém a um custo financeiro muito mais elevado **(128)**. Existem também relatos de pacientes jovens, que suspenderam a profilaxia precocemente, e ainda assim experimentaram poucos sangramentos e discreta artropatia **(123, 132)**. Entretanto, não estão disponíveis estudos de seguimento para pacientes acima dos 40 ou 50 anos de idade **(131)**.

O segundo grupo de adultos sob profilaxia diz respeito aos pacientes que possuem artropatia crônica avançada, e encontram-se sob uma modalidade terapêutica episódica ou profilática terciária, caso da população brasileira de adultos com hemofilia grave. Poucos são os estudos que descrevem esta população de pacientes, tendo o SPINART encontrado uma mediana de 54,5 episódios de sangramentos anuais no grupo sob demanda, comparado a uma mediana de 0 no grupo em profilaxia **(126)**. Ainda assim, o seguimento de três anos destes pacientes demonstrou que a profilaxia não foi capaz de melhorar os escores articulares avaliados por RNM, em comparação ao grupo sob terapia episódica, com ambos os grupos apresentando deterioro progressivo em suas articulações **(127)**.

A profilaxia é a modalidade terapêutica de escolha para as pessoas com hemofilia severa, sendo considerado, em princípio, um tratamento para toda a vida. Deve ter seu início precoce, idealmente como primária, ou pelo menos secundária. Mesmo a profilaxia terciária ao longo da vida parece oferecer benefício, embora ainda careça de maiores estudos. Estratégias individualizadas devem levar a uma otimização do dilema entre melhores desfechos articulares x custos implicados.

2.2.6 Novas perspectivas em hemofilia

A terapia de reposição, com infusões profiláticas ou terapêuticas de concentrados de fatores de coagulação, até o momento consiste na base do tratamento de pacientes adultos e pediátricos com hemofilia A ou B severas. Apesar de mais disponíveis e seguros, o uso endovenoso destes concentrados ainda é penoso aos pacientes, que sofrem com múltiplas punções venosas, episódios de sangramentos de escape, eventual desenvolvimento de articulação alvo e artropatia crônica, e anticorpos neutralizantes tipo inibidores (133).

O uso de produtos de origem recombinante já está amplamente difundido. A modificação por engenharia genética destes concentrados de fatores, através do emprego de tecnologias por fusão-Fc, peguilação, ou fusão com albumina, criou uma classe de concentrados com uma meia-vida estendida em relação aos produtos convencionais. Este acréscimo no tempo de circulação da droga é mais substancial entre os concentrados de fator IX, uma vez que a meia-vida do fator VIII depende também de sua interação com o fator de von Willebrand (134). Ainda, novos produtos de fator VIII recombinantes têm eliminado os epítomos mais imunogênicos, e estão em estudo com a pretensão de um menor desenvolvimento de inibidores (133).

Uma profilaxia bem-sucedida depende da manutenção de níveis plasmáticos dos fatores de coagulação deficitários. Dados de estudos prospectivos demonstraram que a proporção de tempo semanal em que o nível do fator VIII permanece abaixo de 1% está diretamente correlacionada com o risco de sangramentos (135). Este foi o racional para as estratégias pioneiras de profilaxia na Suécia, a intenção de transformar um fenótipo severo em moderado, através de aplicações regulares de concentrados de fatores (96). Entretanto, este nível é arbitrário, pois este limiar de 1% de atividade coagulante não é capaz de prevenir todos os sangramentos, e nem todo o período de tempo sob o qual o fator plasmático está em patamares inferiores a 1% resulta em sangramentos. Estas observações levaram a uma

tentativa de aperfeiçoar as estratégias de profilaxia, evitando as oscilações de pico e vale nas concentrações dos fatores de coagulação, e proporcionando uma ativação mais estável da hemostasia através de vias alternativas **(133)**.

O emicizumabe consiste em um anticorpo monoclonal bi-específico que propicia a ligação entre os fatores IX e X, substituindo a função do fator VIII ativado deficiente. Um estudo de fase III com 152 pacientes maiores de 12 anos de idade, com duas diferentes doses em aplicações subcutâneas semanais, e um grupo não exposto, encontrou uma taxa de sangramentos anuais de 1,5 para a dose semanal de 1,5 mg/kg, de 1,3 sangramentos anuais para a dose de 3 mg/kg a cada duas semanas, contra 38,2 eventos para o grupo não exposto a esta modalidade terapêutica, com $p < 0.0001$ para as duas comparações. A taxa de sangramentos foi 68% inferior à obtida com a profilaxia padrão. Não foram encontrados eventos trombóticos ou de microangiopatia, nem o desenvolvimento de inibidores **(136)**.

O mesmo anticorpo bi-específico foi empregado em 109 pacientes com hemofilia A e acometidos por inibidores, maiores de 12 anos de idade. Neste estudo de fase 3, os pacientes do grupo tratado receberam uma aplicação semanal de 3 mg/kg por 4 semanas, e após, 1,5 mg/kg semanal. A taxa anual de sangramentos foi de 2,9 versus 23,3 eventos, com $p < 0.001$, e 79% inferior à obtida na profilaxia padrão com agentes de by-pass **(137)**.

O desenvolvimento desta nova modalidade terapêutica torna a indicação de profilaxia mais simples, uma vez que a aplicação subcutânea permitiria o início muito precoce, e dispensaria o uso de acesso venoso central. Esta antecipação pode proteger as crianças entre 6 e 12 meses do risco de sangramentos articulares e outros ainda mais críticos, como os intracranianos. Entretanto, os dados de segurança do emicizumabe entre as crianças muito pequenas ainda são escassos **(60)**.

Estratégias visando modificar o balanço do sistema hemostático, através da manipulação das proteínas pró-coagulantes (por exemplo, os fatores de coagulação) e anticoagulantes naturais (antitrombina, inibidor da via do fator tissular, ou a proteína C ativada) também se encontram em avaliação. A hemostasia sanguínea é finamente regulada para promover sua ativação em caso de injúria, mas não durante a homeostase. Na deficiência de um fator de coagulação como na hemofilia, este equilíbrio encontra-se deslocado para tendência a sangramentos. Evidências sugerem que a inibição dos anticoagulantes naturais neste contexto poderia restaurar o equilíbrio da hemostasia. Este fenômeno é naturalmente encontrado nos pacientes com hemofilia grave que herdaram alguma trombofilia, como a deficiência de

proteína C, e têm seu fenótipo de sangramentos atenuado (138). É postulado que níveis reduzidos de antitrombina poderiam incrementar a produção de trombina e promover hemostasia na hemofilia. Neste contexto, está em desenvolvimento e avaliação o fitusiram, uma terapia de interferência no RNAi que tem como alvo o RNA mensageiro da antitrombina, levando à supressão da síntese hepática de antitrombina. No estudo de fase 1 que envolveu 4 voluntários saudáveis e 25 pacientes com hemofilia moderada ou severa, os desfechos foram farmacocinéticos e farmacodinâmicos, bem como avaliação de segurança. Não foram observados eventos tromboembólicos durante o estudo. O regime de aplicação subcutânea mensal levou a uma redução de 70 a 89% nos níveis de antitrombina basais. Para a prevenção de sangramentos, a supressão de 75% dos níveis de antitrombina é considerada efetiva. Entretanto, este estudo inicial foi estendido para maior seguimento, especialmente no que tange ao risco de fenômenos tromboembólicos (139).

Outro alvo para balanceamento do sistema hemostático é o inibidor da via do fator tissular (TFPI, *tissue fator pathway inhibitor*). Múltiplas estratégias já estão em estudo visando a sua inibição, como aptâmeros, anticorpos monoclonais e peptídeos. O concizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra o TFPI, encontra-se em fase mais avançada de desenvolvimento. Possui alta afinidade pelo domínio K2 da molécula do TFPI, inibindo a ligação ao fator Xa, e reduzindo a inibição do complexo TF-fVIIa (complexo fator tissular-fator VII ativado). Dados de fase I com voluntários saudáveis demonstraram uma redução nas concentrações plasmáticas de TFPI, atividade funcional superior a 14 dias, aumento da geração de trombina, e ausência de eventos adversos significativos (140, 141). Estudos de fase II em pacientes com hemofilia A, e A e B com inibidores, com aplicação subcutânea diária, demonstraram a prevenção de sangramentos sem eventos adversos significativos em todos os grupos de pacientes tratados (142).

A proteína C ativada atua através da degradação dos fatores V e VII ativados, além de ligar-se ao receptor endotelial da proteína C. Ao inibir a amplificação do fXa, e conseqüentemente, a geração de trombina pela via intrínseca, atua como um anticoagulante natural. Além disso, atua como um citoprotetor através de mecanismos anti-inflamatórios, anti-apoptóticos e de proteção da barreira endotelial. Evidências suportam que as funções de sinalização e de anticoagulação da molécula de proteína C ativada são espacialmente diversas e possuem cinética também distinta. Um estudo de fase I/II está recrutando voluntários saudáveis, bem como pessoas com hemofilia A e B, com e sem inibidores, para avaliar o emprego de formas estruturalmente modificadas desta proteína (133).

Além das terapias farmacológicas citadas, a terapia gênica oferece um potencial de cura para as pessoas com hemofilia, através do restabelecimento da expressão endógena contínua dos fatores VIII ou IX, obtida pela transferência de um gene funcional. Dentre as doenças genéticas, as hemofilias apresentam uma combinação de características que as tornam excelentes candidatas à terapia gênica. A manifestação clínica destas condições é atribuível inteiramente à falta do produto de um único gene, o qual circula em pequenas quantidades no plasma. Um controle muito refinado da expressão gênica não é essencial à condição, pois pequenos incrementos nos fatores de coagulação, mesmo inferiores a 5%, estão associados a uma melhora significativa no fenótipo de sangramento, nos pacientes acometidos por formas severas da doença (143).

Novas formulações, através das tecnologias de peguilação ou fusão com proteínas com meia-vida mais longa, aumentaram consideravelmente a estabilidade dos concentrados de fatores no plasma, em especial do fator IX. Nos pacientes com hemofilia B, estes produtos com meia-vida estendida permitem aplicações semanais ou mesmo a cada duas semanas, com a manutenção de níveis de fator IX superiores a 5%, mesmo com uma frequência reduzida de aplicações. Os novos concentrados, e terapias não substitutivas como o anticorpo emicizumabe, estão modificando o paradigma da hemofilia nos países desenvolvidos, ao diminuir a frequência de infusões, melhorando a adesão à profilaxia, oferecendo alternativas aos pacientes com inibidores, e oferecendo vias alternativas de administração como a subcutânea. Entretanto, todas estas inovações não impactam no tratamento de cerca de 80% das pessoas com hemofilia, que não possuem acesso a estas inovações. Uma terapia com intenção curativa, como a gênica, poderia oferecer uma alternativa de tratamento a estes pacientes (144).

Diversas abordagens para propiciar a produção endógena dos fatores VIII e IX já foram avaliadas. A terapia, ou transferência gênica utilizando um vetor viral tipo adenovírus modificado direcionado a hepatócitos é a modalidade mais consolidada, com alguns programas já em fase 3. Os adenovírus estão presentes no meio ambiente, e muitos indivíduos já foram expostos aos mesmos, com o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. A prevalência destes anticorpos neutralizantes contra adenovírus é estimada em 20 a 60%, e a sua presença interfere na transdução e limita a eficácia do procedimento (134).

O maior seguimento em relação à transferência do fator VIII diz respeito ao valoctocogene roxaparvovec (BMN270), desenvolvido pela BioMarin, e descreve os resultados em 15 pacientes com hemofilia A, após 52 semanas (145) e três anos da infusão

(146) de aplicação única de um vetor viral AAV5, com quatro diferentes doses. Após três anos, dois pacientes permaneciam com a expressão de fator VIII inferior a 1 UI/dL, mensurada por ensaio cromogênico. Sete pacientes, todos tendo recebido a dose mais elevada do produto, mantiveram uma mediana de expressão do fator VIII de 20 UI/dL, uma mediana da taxa de sangramentos anuais de 0, e uma redução de 138,5 infusões de concentrados por ano, prévias à transferência, para 0. Houve a resolução de todas as articulações alvo neste grupo de pacientes. O grupo que recebeu uma dose intermediária de AAV-hFVIII-SQ teve um seguimento de dois anos, manteve uma mediana de expressão do fator VIII de 13 UI/dL, uma mediana da taxa de sangramentos anuais de 0, e uma redução de 155,5 infusões de concentrados por ano, prévias à transferência, para 0,5. Houve a resolução das articulações alvo de 5 dos 6 pacientes deste grupo. Não foram observados o desenvolvimento de inibidores, eventos tromboembólicos, óbitos, ou alterações persistentes nas provas de função hepática nos pacientes tratados (146).

Em relação à hemofilia B, os estudos pioneiros utilizando vetores virais AAV direcionados às células hepáticas propiciaram uma expressão em níveis terapêuticos do fator IX, porém não sustentada. Uma observação comum aos estudos iniciais foi o desenvolvimento de uma resposta imunológica contra os hepatócitos infectados pelos vetores virais, de forma dose-dependente. Desta forma, em hemofilia B, tentou-se a administração em baixas doses de uma variante, fator IX-r338L. Este corresponde a uma mutação com ganho de função de ocorrência natural, na topografia do domínio catalítico do fator IX, a qual resulta em uma atividade de 8 a 12 vezes superior à do fator IX não mutado. Um estudo de fase 1-2a avaliou 10 pacientes com hemofilia B com atividade do fator IX inferior a 2% (147). Neste estudo, a atividade coagulante do fator IX ocorreu de forma sustentada, em todos os participantes, com uma média de 33,7 \pm 18,5% (variação de 14 a 81%). Após o seguimento cumulativo de 492 semanas entre todos os participantes (seguimento individual dos participantes: 28 a 78 semanas), a taxa de sangramentos anuais sofreu uma redução significativa, de uma média de 11,1 eventos antes da infusão do vetor (variação de 0 a 48), para 0,4 eventos ao ano (variação de 0 a 4 sangramentos por ano), $p=0.02$. Houve também uma redução significativa no consumo dos concentrados de fatores, de 2908 UI/kg/ano (variando entre 0 e 8090 UI/kg/ano) prévia ao tratamento, para 49,3 UI/kg/ano (0 a 376 UI/kg/ano), $p=0.004$. Oito dos 10 participantes não apresentaram qualquer necessidade de uso de concentrados de fatores, e 9 dos 10 pacientes não apresentaram sangramentos após a infusão do vetor (147). Outro estudo utilizou também um vetor com fator IX modificado

(AAV5-FIX Padua) em três pacientes com hemofilia B, atividade do fator IX inferior a 2% e nos quais a presença de anticorpos neutralizantes contra adenovírus prévios à infusão foi detectada. Na semana 36 após a infusão, os pacientes apresentavam atividades de fator IX de 54%, 30% e 51%, ausência de sangramentos ou de necessidade de reposição com fatores de coagulação (148).

A disponibilidade de concentrados de fatores de coagulação permitiu que a hemofilia severa evoluísse de uma condição ameaçadora à vida, com mortalidade elevada e precoce, para uma situação de doença crônica, em várias regiões do planeta, inclusive o Brasil. Esta abordagem terapêutica, disponível para prevenção e tratamento dos episódios de sangramento, é penosa devido à necessidade de frequentes punções venosas para administração dos concentrados. Ainda assim, não são capazes da manutenção de níveis adequados e persistentes da atividade dos fatores coagulantes, requerendo o ajuste das atividades diárias aos momentos de picos e vales de atividade associados aos momentos de aplicação. Estas considerações levam à adesão variável aos protocolos de profilaxia, mesmo em países desenvolvidos. O dano articular permanente, embora tenha seu início e progressão muito postergados, ainda é uma realidade para boa partes das pessoas acometidas por hemofilia A e B graves sob regime de profilaxia.

As terapias de substituição (como o emicizumabe) e de balanceamento da hemostasia (como inibidores da antitrombina ou da proteína C ativada) podem constituir a revolução terapêutica da hemofilia, através de suas vias mais cômodas de aplicação, e a ausência de associação com o desenvolvimento de inibidores. Entretanto, trazem um grande desafio, já que não existem ensaios laboratoriais disponíveis em escala clínica que permitam avaliar de forma efetiva seu desempenho na hemostasia. Ensaios como o da geração de trombina e tromboelastografia possivelmente serão necessários para a avaliação laboratorial destas novas terapias. Ainda, o risco de fenômenos tromboembólicos vinculados ao uso destas novas classes terapêuticas, isoladamente ou associado aos concentrados de fatores para eventuais sangramentos de escape, ainda é motivo de preocupação.

Em relação às terapias para aumento da produção endógena dos fatores coagulantes, a variabilidade individual de expressão gênica, e a incerteza em relação aos níveis de atividade dos fatores de coagulação desejados para desfechos aceitáveis, permanecem questões em aberto. A duração da resposta endógena e questões de segurança a mais longo prazo requerem o seguimento das pequenas populações de pacientes tratados com estas modalidades. Talvez,

as terapias gênicas ofereçam um controle de longo prazo, mas temporário, ao invés da cura definitiva pretendida **(134)**.

A história da hemofilia percorre as famílias reais da Europa, sendo a rainha Victoria da Inglaterra uma portadora assintomática que concebeu um príncipe hemofílico, Leopold, e duas irmãs portadoras, Alice e Beatrice, que, ao contraírem matrimônio, transmitiram a condição às famílias reais da Prússia, Rússia e Espanha. Como o quadro clínico das hemofilias A e B é indistinto, possivelmente jamais saibamos que tipo de hemofilia os acometia. Os capítulos modernos desta história têm início nos anos 70, com a disponibilidade de concentrados de fatores de coagulação derivados plasmáticos. No entanto, estes produtos, obtidos através do pool de plasma de centenas de doadores, foram responsáveis pela contaminação de 70 a 80% das pessoas com hemofilia severa, no mundo todo, pelo vírus do HIV **(143)**.

A clonagem do fator VIII ocorreu em 1984, e os estudos clínicos com concentrados de fator VIII de origem recombinante tiveram início em 1987. Em 1992, esses produtos foram liberados pela FDA americana. A clonagem do fator IX ocorreu em 1982, e a licença para o primeiro concentrado de fator IX recombinante ocorreu em 1997 **(149)**. Novas terapias, como as de substituição ou de balanceamento da hemostasia, estão atualmente mudando o paradigma do tratamento da hemofilia tanto quanto o ocorrido cerca de 30 anos atrás, com a independência dos produtos plasmáticos a partir da produção em larga escala dos recombinantes.

As mudanças positivas ocasionadas pela disseminação da profilaxia primária como estratégia terapêutica estabeleceram um elevado grau de percepção de saúde entre as pessoas com hemofilia severa, deslocando o foco da terapia rumo à individualização das circunstâncias de vida e aspirações pessoais, que variam de pessoa a pessoa, e também em uma mesma pessoa, ao longo de sua vida. Por exemplo, a adesão à profilaxia é uma questão da maior relevância sob a ótica da equipe multidisciplinar de assistência e dos cuidadores. Entretanto, sob a perspectiva pessoal do paciente, talvez a adesão seja melhor significada pelo quanto, e em que medida, sua execução permite a realização de anseios e aspirações pessoais. Uma vez que as taxas de sangramentos anuais se aproximam de zero, as diferenças entre as abordagens terapêuticas talvez fossem melhor descritas através de uma abordagem centrada no paciente. O tratamento moderno da hemofilia poderia então almejar, além do controle dos sangramentos e mitigação do dano articular, a satisfação de aspectos da vida mais amplos, tais como o desenvolvimento de autoestima adequada, a realização nos âmbitos escolar e de

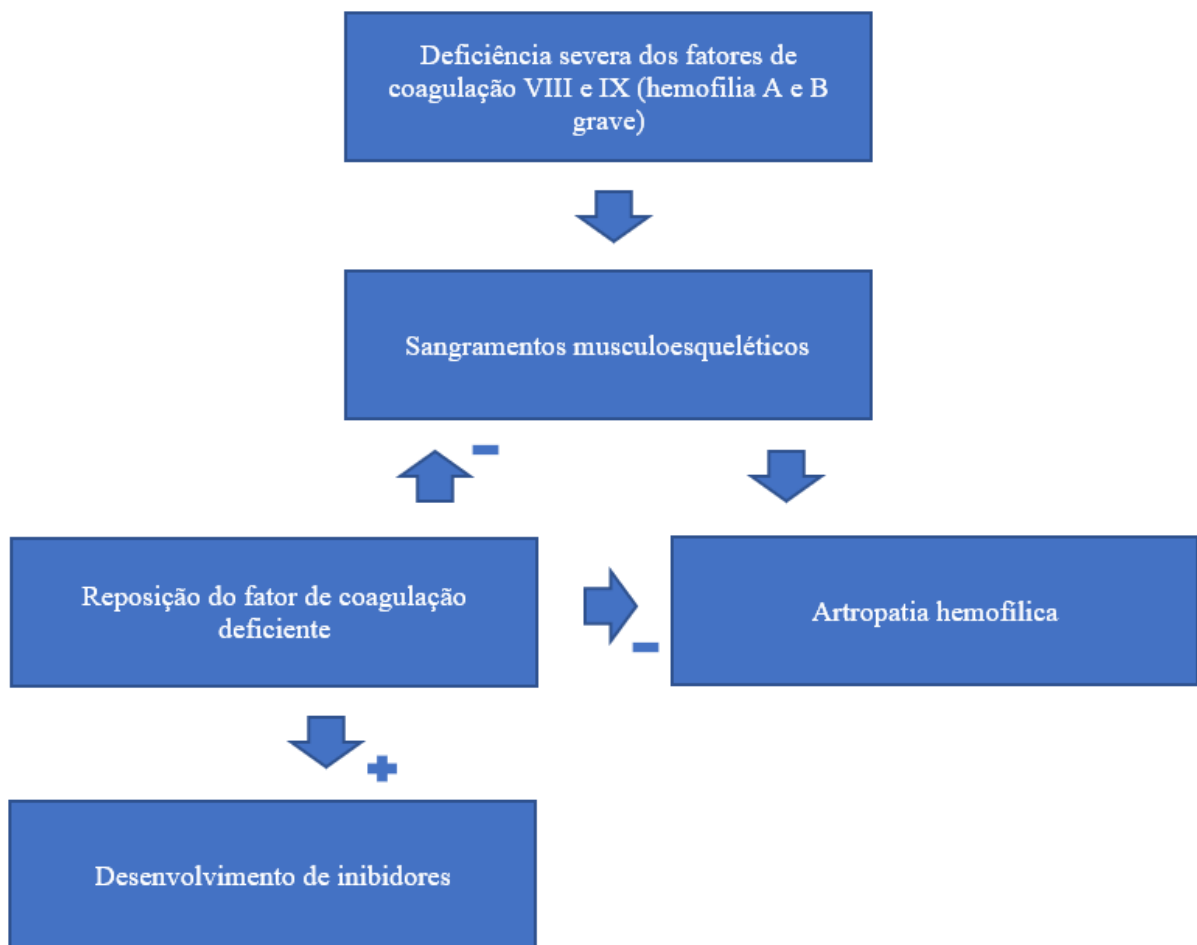
trabalho, relacionamentos saudáveis com a família e amigos, planejamento de carreira, atividades de lazer **(150)**.

Mas, infelizmente, esta não é a realidade de cerca de 80% das pessoas com hemofilia, que vivem em regiões do globo nas quais o acesso a concentrados de fatores, mesmo plasmáticos, é considerado insuficiente para a manutenção mínima da saúde articular e em geral. Além dos avanços da Medicina, é necessário focar também na redução das desigualdades sociais. Desta forma, o tratamento da hemofilia, que para poucos progrediu tanto, poderá ofertar saúde e perspectiva de uma vida melhor a todos os outros portadores desta condição.

3 MARCO CONCEITUAL

A deficiência severa dos fatores VIII e IX da coagulação consiste nas hemofilias A e B, respectivamente. Esta deficiência ocasiona sangramentos espontâneos e pós-traumáticos, em especial musculoesqueléticos. Sucessivos sangramentos articulares levam à artropatia hemofílica crônica. A reposição profilática dos fatores de coagulação previne estes sangramentos, porém pode estar associada a um aumento de anticorpos neutralizantes tipo inibidores.

Figura 2 - Marco conceitual da profilaxia em hemofilia



Fonte: Autor (2021).

4 JUSTIFICATIVA

A hemofilia é uma coagulopatia de caráter hereditário causada por concentrações diminuídas de fatores de coagulação específicos. Trata-se de uma condição rara, com um custo de tratamento elevado. A maioria das pessoas com hemofilia severa vive em países de poucos recursos ou em desenvolvimento, o que reflete a realidade brasileira.

Os registros clínicos possuem um importante papel no monitoramento e mensuração da qualidade do atendimento ofertado, bem como dos desfechos pretendidos com as intervenções propostas.

Neste trabalho foi avaliado o impacto do tratamento com o regime de profilaxia primária sobre os desfechos articulares e de inibidores, na população de pacientes do estado do Rio Grande do Sul com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa. Na revisão de literatura, não foi encontrado trabalho com desenho semelhante, avaliando a transição de uma terapia episódica para a profilaxia primária, utilizando a mesma base populacional, ao longo de 16 anos. Também foi avaliada a adesão dos pacientes não candidatos ao regime de profilaxia primária, ao esquema de terapia secundária ou terciária proposto.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar os desfechos articulares e de inibidores, na população de pacientes do estado do Rio Grande do Sul com novo diagnóstico de Hemofilia A ou B severa, submetidos ao regime de tratamento com profilaxia primária.

5.2 Objetivos secundários

Comparar os desfechos de inibidores decorrentes da profilaxia primária aos encontrados em uma coorte histórica com a mesma base populacional e características epidemiológicas semelhantes, tratados na modalidade episódica no período anterior ao estabelecimento do programa de profilaxia primária.

Comparar os desfechos de artropatia crônica relacionados ao regime de profilaxia primária aos encontrados na coorte histórica tratada na modalidade episódica.

Avaliar as características dos inibidores em relação ao tempo para o seu desenvolvimento, e sua identificação como alta ou baixa resposta, nas duas coortes.

Avaliar a prevalência de articulação alvo entre os paciente submetidos ao regime de profilaxia primária.

Avaliar a adesão dos pacientes não candidatos ao regime de profilaxia primária, ao esquema de terapia profilática secundária ou terciária proposto.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual de hemofilia -2ª ed.1ª reimp-* Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
2. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2019*. Montreal, QC; 2020.
3. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2018*. Montreal, QC; 2019.
4. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J. Blood Med.* 2014;5:175-184.
5. Rezende SM, Rodrigues SHL, Brito KNP, Silva DLQ, Santo ML, Simões BJ, Genovez G, Melo HT, Araújo JPB, Barca DAAV. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDA Web Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:27.
6. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia.* 1998;4:474-480.
7. Boadas A, Ozelo MC, Solano M, Berges A, Ruiz-Saez A, Linares A, Lamas JL, Aparicio R, Aversa L, Baques A, Estrada A, Herrejon M, Mancia A, Nieves-Paulino R, Pinto I, Prezoti A, Soto V, Ugalde D. Haemophilia care in Latin America: Assessment and perspectives. *Haemophilia.* 2018;24:e395-e401.
8. Witcop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, Frick N, Rice M, Rosu G, Cooper LP. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol.* 2015;90:S3-S10.
9. Lorenzato CS, Santos RB, Fagundes GZZ, Ozelo MC. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia.* 2019;25:640-650.
10. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, Willemsse J, Rosendaal FR. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood.* 2006;108:52-56.
11. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br. J. Haematol.* 2011;154:208-215.

12. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, Koerper MA, Abshire TC, Dimichele D, Hoots WK, Mathew P, Nugent DJ, Geraghty S, Evatt BL, Soucie JM. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23:207-214.
13. Den Uijl IEM, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. 2011;17:41-44.
14. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, Mancuso ME, Mazzucconi MG, Pasta GL, Radossi P, Rodorigo G, Santoro C, Sartori R, Scaraggi A, Salimeno LP, Manucci PM. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009;4:779-784.
15. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia*. 2014;20:747-755.
16. Jones PK, Ratnoff OD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "deficiency"). *Ann Intern Med*. 1991;114:641-648.
17. Evatt BL. The tragic history of AIDS in the hemophilia population, 1982-1984. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2295-2301.
18. World Federation of Hemophilia. Frequently asked questions about hemophilia. 2005. Disponível em <http://www.wfh.org/>
19. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PHB. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16:848-857.
20. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, Klemenz G, Loogna K, Gronhaug S, Thykjaer H. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12:47-51.
21. Geraghty S, Dunkley T, Harrington C, Lindvall K, Maahs J, Sek J. Practice patterns in haemophilia A therapy – global progress towards optimal care. *Haemophilia*. 2006;12:75-81.
22. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, Briggs PJ, Frostick S, Giangrande P, Wilde J, Thachil J, Chowdary, P. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23:511-520.

23. Abildgaard CF. Current concepts in the management of hemophilia. *Semin Hematol.*1975; 12:223-232.
24. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van Den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1935-9.
25. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri MLP, Land MGP, da Costa ES. Radioactive synovectomy with Yttrium⁹⁰ citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia.*2011;17:e211-e216.
26. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in hemophilia. *Haemophilia.*2012;18:8-16.
27. Khosla S, Riggs BL. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2005;34:1015-1030.
28. Kemton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia.* 2015;21:568-577.
29. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H, Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics.* 2004;114:e177-e181.
30. Tlacuilo-Parra A, Morales-Zambrano R, Tostado-Rabago N, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Orozco-Alcala J. Inactivity is a risk factor for low bone mineral density among haemophilic children. *Br J Haematol.* 2008;140:562-567.
31. Kempton CL, Antun A, Antonucci DM, Carpenter W, Ribeiro M, Stein S, Slovensky L, Elon L. Bone density in haemophilia: a single institutional cross-sectional study. *Haemophilia.* 2014;20:121-128.
32. Katsarou O, Terpos E, Chatzismalis P, Provelengios S, Adraktas T, Hadjidakis D, Kouramba A, Karafoulidou A. Increased bone resorption is implicated in the pathogenesis of bone loss in hemophiliacs: correlations with hemophilic arthropathy and HIV infection. *Ann Hematol.* 2010;89:67-74.
33. Gestner G, Damiano ML, Tom A, Worman C, Schultz W, Recht M, Stopeck AT. Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15:559-565.
34. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, Mercie P, Morlat P, Thiébaud R, Dabis F. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2008;22:395-402.

35. Hepburn A, Demolle D, Boyenaems J, Fiers W, Dumont JE. Rapid phosphorylation of a 27 kDa protein induced by tumor necrosis factor. *FEBS Lett.* 1988;227:175-178.
36. Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, Sanford SE, Foster A, Knezevic A, Easley KA, Weitzmann MN, Ofotokun I. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection. *PLoS Pathog.* 2014;10:e1004497.
37. Fakruddin JM, Laurence J. Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon-gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. *Clin Exp Immunol.* 2004;137:538-545.
38. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzales LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15:43-54.
39. Manucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia.* 2008;14:10-18.
40. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol.* 1985;59:593-602.
41. Plug I, Van der Bom JG, Peters M, Mauser-Burschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Willemse J, Rosendaal FR. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2006;4:510-516.
42. Posthouwer D, Yee TT, Makris M, Fischer K, Griffioen A, Van Veen JJ, Mauser-Bunschoten EP. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: an international, multicenter cohort study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1624-1629.
43. Manucci PM, Schutgens REG, Santagostino E, Mauser-Burschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood.* 2009;114:5256-5262.
44. Siboni SM, Manucci PM, Gringeri A, Franchini M, Tagliaferri A, Ferretti M, Tradati FC, Santagostino E, von Mackensen S. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2009;7:780-86.
45. Gay ND, Lee SC, Liel MS, Sochacki P, Recht M, Taylor JA. Increased fracture rates in people with haemophilia: a 10-year single institution retrospective analysis. *Br J Haematol.* 2015;170:584-586.

46. Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol*. 2001;68:37-42.
47. Husseinzadeh H, Chiasakul T, Gimotty PA, Pukenas B, Wolf R, Kelty M, Chiang E, Fogarty PF, Cuker A. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds among adult patients with haemophilia A or B. *Haemophilia*. 2018;24:271-277.
48. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2018;184:712-720.
49. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, Hill FG, Hay CR. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality 1977-99. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1047-1054.
50. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and aging. *Haemophilia*. 2006;12:8-12.
51. Kamphuisen PW, ten Cate H. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. *Blood*. 2014;123:1297-1301.
52. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. Challenges in Hemophilia Care. *American Society of Hematology*. 2015;41-47.
53. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2009;7:247-254.
54. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, van der Meer J, Rosendaal FR, Buller HR, Kamphuisen PW. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Nether J Med*. 2010;68:207-214.
55. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10:20-22.
56. Darby SC, Wan Kan S, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, Lee AC, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110:815-825.
57. Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovecchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010;16:437-446.
58. Lovdahl S, Henriksson KM, Baghaei F, Holmstrom M, Nilsson JA, Berntorp E, Astermark J. Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia*. 2013;19:362-369.

59. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood*. 2000;96:437-442.
60. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van der Berg HM, Pierce GF. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26:1-158.
61. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A, Olek K, Tuddenham EG, Oldenburg J. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 1995;74:1402-1406.
62. Gouw SC, van der Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH, Cessie S, van der Bom JG. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;12:2922-2934.
63. Astermark J, Berntorp E, White CG, Kroner BL. MIBS Study Group: The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7:267-272.
64. Hay CRM, Oilier W, Pepper L, Cumming A, Keeney S, Goodeve AC, Colvin BT, Hill FGH, Preston FE, Peake IR. HLA Class II profile: a weak determinant of factor VIII inhibitor development in severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 1997;77:324-237.
65. Oldenburg J, Picard JK, Schwaab R, Brackmann HH, Tuddenham EG, Simpson E. HLA genotype of patients with severe haemophilia A due to intron 22 inversion with and without inhibitors of factor VIII. *Thromb Haemost*. 1997;77:238-242.
66. Astermark J, Oldenburg J, Pavlova A, Berntorp E, Lefvert AK. MIBS Study Group: Polymorphisms in the *IL10* but not in the *IL1beta* and *IL4* genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;107:3167-3172.
67. Astermark J, Oldenburg J, Carlson J, Pavlova A, Kavakli K, Berntorp E, Lefvert AK. MIBS Study Group: Polymorphisms in the *TNFA* gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A. *Blood*. 2006;12:3739-3745.
68. Astermark J, Wang X, Oldenburg J, Berntorp E, Lefvert AK. MIBS Study Group: Polymorphisms in the *CLTA-4* gene and inhibitor development in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:263-265.

69. Lozier JN, Rosenberg PS, Goedert JJ, Menashe I. A case-control study reveals immunoregulatory gene haplotypes that influence inhibitor risk in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17:641-649.
70. Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, Schwaab R, Mende M, Fimmers R, Astermark J, Olbenburg J. Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7:2006-2015.
71. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-4055.
72. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:991-1045.
73. Pfistershammer K, Stockl J, Siekmann J, Turecek PL, Schwarz HP, Reipert BM. Recombinant factor VIII and factor VIII-von Willebrand factor complex do not present danger signals for human dendritic cells. *Thromb Haemost*. 2006;96:309-316.
74. Reipert BM, van Helden PM, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol*. 2007;136:12-25.
75. Gouw SC, van der Bom JG, van der Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4648-4654.
76. Gouw SC, van der Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1383-1390.
77. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM, Yee T, Will MA, Young D, Chalmers EA. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17:282-287.
78. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, Messina M, Manucci PM. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol*. 2005;130:422-427.

79. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010;16:256-262.
80. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/ FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients - long term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*. 2012;18:e18-e20.
81. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with hemophilia. *Haemophilia*. 2012;18:319-325.
82. Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, Konigs C, Male C, Santagostino E, Ljung R. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134:317-320.
83. Peyvandi F, Manucci PM, Garagiola A, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, Eshghi P, Hanagavadi S, Varadarajan R, Karimi M, Manglani MV, Ross C, Young G, Seth T, Apte S, Nayak DM, Santagostino E, Mancuso ME, Sandoval Gonzales AC, Mahlangu JN, Bonanad Boix S, Cerqueira M, Ewing NP, Male C, Owaidah T, Soto Arellano V, Kobrinsky NL, Majumdar S, Perez Garrido R, Sachdeva A, Simpson M, Thomas M, Zanon E, Antmen B, Kavakli K, Manco-Johnson MJ, Martinez M, Marzouka E, Mazzucconi MG, Neme D, Palomo Bravo A, Paredes Aguilera R, Prezotti A, Schimitt K, Wicklund BM, Rosendaal FR. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:21:2054-2064.
84. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, Hooper C, Escobar MA, Cohen AJ, Key NS, Thompson AR, Abshire TC. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2224-2231.
85. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, van der Lee JH, Geskus RB, Kamphuisen PW, Peters M, Fijnvandraat K. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593-Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7:930-937.
86. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van der Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21:227-233.

87. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180:501-510.
88. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, Goudemand J, Gringeri A, Key N, Leissinger C, Monahan P, Young G. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13:256-263.
89. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, Tagliaferri A. Inhibitors in hemofilia B. *Semin Thromb Haemost*. 2018;44:578-589.
90. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, Platokouki H, Santagostino E, Chambost H, Nolan B, Konigs C, Kenet G, Ljung R, van der Berg M. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematol*. 2021;106:123-129.
91. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113:968-975.
92. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van der Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99:2337-2341.
93. Ramgrem O. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. *Acta Med Scand*. 1962;171:237-242.
94. Ljung R, Andersson NG. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169:777-786.
95. 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;236:391-399.
96. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – a long term follow-up. *J Intern Med*. 1997;241:395-400.
97. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AKC. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;Issue 9. Art. No. CD003429.
98. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK,

- Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas AG, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544.
99. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-710.
100. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford G, Turk P, Slattery M, Alderson MR, Hall DE, Kirk PJ. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol.* 1976;33:81-90.
101. Aronstam A, Kirk PJ, McHardy J, Culver-James JW, McLellan DS, Turk P, Rainsford SG, Slattery M. Twice weekly prophylactic therapy in haemophilia A. *J Clin Path.* 1977;30:65-67.
102. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Lethagen S, Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia.* 1997;3:96-101.
103. Morfini M, Mannucci PM, Mariani G, Pandelli F, Petrucci F, Baicchi U, Capitanio A, Ferrini PLR, Mandelli F. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. *Scand J Haematol.* 1976;1:41-47.
104. DiMinno G, Navarro D, Perno CF, Canaro M, Gurtler L, Ironside JW, Eichler H, Tiede A. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96:1253-1270.
105. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, Lusher J, Mannucci PM, Peak I, Rickard K, Seremetis S. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73:691-701.
106. Poonnoose PM, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, de Boschi N, Baghaipour M, Tien SL, Chuansumrit A, D'Amico EA, van Zyl A, Sabour A, Candela M, Ricciardi JBS, Ruiz-Saez A, Ravanbod R, Lam JCL, Jaovidsha S, Kavitha ML, Gibikote S, Shyamkumar N, Srivastava S. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage – the MUSFIH study. *Haemophilia.* 2017;23:538-546.

107. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop*.1980;149:153-159.
108. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, Cherian RS, Padankatti S, Pazani D, Kavitha ML, Devadarasini M, Bhattacharji S, Wiswabandya A, John A, Macaden AS, Mathews V, Srivastava A. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13:620-626.
109. Van den Berg, HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23:494-496.
110. Nijdam A, Altisent C, Carcao MD, Cid AR, Claeysens-Donadel S, Kurnik K, Ljung R, Nolan B, Petrini P, Platokouki H, Rafowicz A, Thomas AE, Fischer K. Bleeding before prophylaxis in severe hemophilia: paradigm shift over two decades. *Haematol*. 2015;100:e84-86.
111. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national data-base. *Blood*. 2016;3073-3081.
112. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, Ramesh A, Charles D, Vinod KV, Kumar KTH. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia – a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22:342-348.
113. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, Carcao M, Dunn AL, Fijnvandraat K, Hoffmann M, Kavakli K, Kenet G, Kobelt K, Kurnik K, Liesner R, Makiperna A, Manco-Johnson MJ, Mancuso ME, Molinari AC, Nolan B, Garrido RP, Petrini P, Platokouki HE, Shapiro AD, Wu R, Ljung R. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*. 2017;179:298-307.
114. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*. 2009;15:142-149.
115. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Ato Portaria No 364, de 6 de maio de 2014.
116. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, Robinson S, Luke KH, Wu JKM, Gill K, Lillcrap D, Babyn P, McLimont M, Blanchette VS. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1228-1236.

117. Risebrough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2008;14:743-752.
118. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20:759-774.
119. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ, Nilson J, Poon MC, Laferriere N, Van Neste C, Jarock C, Wu J, McLimont M, Feldman B. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11:460-466.
120. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu J, Steele MG, Poon PM, Card TR, Israels SJ, Laferriere N, Gill K, Chan AK, Carcao M, Klaassen RJ, Cloutier S, Price VE, Dover S, Blanchette VS. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-years Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *The Lancet Haematol*. 2018;5:e252-e260.
121. Richards M, Altisent C, Batorova A, Chambost H, Dolan G, de Moerloose P, Fraga M, Hermans C, Karafoulidou A, Klamroth R, Lassila R, Rotschild C. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*. 2007;13:473-479.
122. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia*. 2008;14:945-951.
123. Van Dijk, K, Fischer K, van der Bom JG, Scheibel E, Ingerslev J, van der Berg HM. Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol*. 2005;130:107-112.
124. Noone D, O'Mahony B, van Dijk JP, Prihodova L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia*. 2013;19:44-50.
125. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adults patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol*. 2012;88:329-335.

126. Manco-Johnson MJ, Kemton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov T, Gercheva L, Rusen L, Ghinea M, Uscatescu V, Rescia V, Hong W. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost.* 2013;11:1119-1127.
127. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscatescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2115-2124.
128. Fischer K, Carlsson KS, Petrini P, Holmstrom M, Ljung R, van den Berg HM, Berntorp E. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcomes and costs since the 1970s. *Blood.* 2013;122:1129-1136.
129. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood.* 2017;129:2368-2374.
130. Poon MC, Lee A. Individualized prophylaxis for optimizing hemophilia care: can we apply this to both developed and developing nations? *Thrombosis J.* 2016;14:65-71.
131. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125:2038-2044.
132. Fischer K, van der Bom JG, Prejs R, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE, van der Berg HM. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia.* 2011;7:544-550.
133. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019;133:389-398.
134. Croteau SE, Wang M, Wheeler AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol.* 2021;96:128-144.
135. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Bjorkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7:413-420.
136. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379:811-822.

137. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-818.
138. Shetty S, Vora S, Kulkarni B, Mota L, Vijapurkar M, Quadros L, Ghosh K. Contribution of natural anticoagulant and fibrinolytic factors in modulating the clinical severity of haemophilia patients. *Br J Haematol.* 2007;138:541-544.
139. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, Bevan D, Austin S, Hay CR, Hegemann I, Kazmi R, Chowdary P, Gercheva-Kyuchukova, Mamonov V, Timofeeva M, Soh CH, Garg P, Vaishnav A, Akinc A, Sorensen B, Ragni MV. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:819-828.
140. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, Brand B, Hay C, Karim FA, Klamroth R, Knoebl P, Laffan M, Mahlangu J, Miesbach W, Nielsen JD, Martín-Salces M, Angchaisuksiri P. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13:743-754.
141. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sorensen BB. Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia.* 2017;23:769-776.
142. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood.* 2019;134:1973-1982.
143. Manucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001;344:1773-1779.
144. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program,* 2019;1:1-8.
145. Pasi J, Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Yu H, Pierce GF, Wong WY. Interim results from a phase 1/2 AAV5-FVIII gene transfer in patients with severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(Suppl 2):1.

146. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, Lester W, Symington E, Madan B, Laffan M, Russell CB, Li M, Pierce GF, Wong WY. Multiyear follow-up of AAV-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;382:29-40.
147. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, Cuker A, Sullivan LM, Majumdar M, Teitel J, McGuinn CE, Ragni MV, Luk AY, Hui D, Wright JF, Chen Y, Liu Y, Watchtel K, Winters A, Tiefenbacher S, Arruda VR, van der Loo JCM, Zelenia O, Takefman D, Carr ME, Couto LB, Anguela XM, High KA. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med.* 2017;377:2215-2227.
148. Pipe S, Giermasz A, Castaman G, Key NS, Lattimore SU, Leebeek F, Miesbach W, Recht M, Gomez E, Long A, Gut RZ, Drygalski A. One year data from a phase 2b trial of AMT-061 (AAV5-Padua hFIX variant), an enhanced vector for gene transfer in adults with severe or moderate-severe hemophilia B. *Blood.* 2019;134(Suppl_1):631.
149. Recht M. Safety first: tracking adverse events associated with new therapies for people with hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2020;19:3-5.
150. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia.* 2016;22:825-832.

7 ARTIGOS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento da hemofilia em nosso país e no estado do Rio Grande do Sul apresentou uma evolução marcante nos últimos anos. Passamos de uma terapia episódica com fatores plasmáticos para uma nova realidade de profilaxia primária, uso de produtos recombinantes e protocolos de imunotolerância para erradicação de anticorpos neutralizantes tipo inibidores. Estes avanços colocam o Brasil em uma posição de destaque no cenário mundial da hemofilia, porém com dispêndio de valores elevados, dados os custos implicados nestes tratamentos. 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 o impacto da adoção da estratégia de profilaxia primária sobre os pacientes com hemofilia severa no estado do Rio Grande do Sul, através do acompanhamento de uma coorte de base populacional, e compará-los aos encontrados na literatura disponível. Nesta, encontramos principalmente dados referentes à países desenvolvidos e com histórico de longa data nos regimes de profilaxia, o que não reflete a realidade brasileira.

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, e os dados deste trabalho refletem esta realidade.

9 PERSPECTIVAS FUTURAS

A hemofilia é uma coagulopatia de caráter hereditário, que acompanha o indivíduo ao longo de toda sua vida. A adoção de regimes de profilaxia com concentrados de fatores de coagulação nos pacientes com hemofilia severa pretende melhorar os desfechos musculoesqueléticos e de inibidores nesta população de pacientes. Entretanto, algumas questões ainda permanecem em aberto, tais como: o momento ideal para a introdução desta terapia; o melhor esquema em termos de doses e aprazamento e sua real efetividade na prevenção da artropatia hemofílica no longo prazo. O tratamento da hemofilia avança a passos rápidos, e a instituição de novas terapias como as não substitutivas, de rebalanceamento do sistema da coagulação, e a terapia gênica, já são uma realidade.

No Brasil, passamos de uma realidade de terapia sob demanda com elevados índices de artropatia crônica para uma perspectiva de profilaxia primária com preservação do status musculoesquelético, e baixo risco de complicações infecciosas. Este trabalho é o registro desta nova realidade. Perspectivas futuras são o emprego de produtos com maior comodidade de aplicação, um efeito hemostático mais estável, e com elevada segurança. Nossas perspectivas futuras são que os pacientes brasileiros com hemofilia grave também possam usufruir dos benefícios vindouros no tratamento desta condição.

10 ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA DE COLETA PROFILAXIA PRIMÁRIA

Iniciais:	Data de nascimento:	Idade em 31/12/2019:	Sexo:
Raça/cor:	Município de procedência:	Mesorregião:	Idade:

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

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

Data										
Dosagem fator										
Título inibido										

Status sorológico

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

ARTICULAÇÃO ALVO: () SIM () NÃO

Ombro D () E() Cotovelo D() E() Punho D() E() Joelho D() E() Tornozelo D() E() Outros

ARTROPATIA : () SIM () NÃO

Ombro D () E() Cotovelo D() E() Punho D() E() Joelho D() E() Tornozelo D() E() Outros

Outras complicações musculoesqueléticas:

DESENVOLVIMENTO DE INIBIDOR:

DATA DA EXCLUSÃO DA PP:

TEMPO DE PP:

ANEXO 2 - FICHA DE AVALIAÇÃO DE ADESÃO

faixa etária: nascidos antes de 2008, sem história de inibidor, hemofilia A e B grave

nome

data de nascimento

idade no início da profilaxia

diagnóstico

histórico de dispensação de fator (2014 a 2019)

Consumo de fator	2014	2015	2016	2017	2018	2019
UIs						
Dose						
Frequência semanal						
Doses estimadas ano						
Doses utilizadas ano						
Intercorrências/sangramentos articulares						

prescrição PS (DOSE/FREQUENCIA)

artropatia antes da PS ()sim ()não quantas articulações

artropatia depois da PS ()sim ()não quantas articulações