



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS DE SOBRAL
CURSO DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES

**ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS DA
REGIÃO NORTE DO ESTADO DO CEARÁ**

SOBRAL

2019

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS DA REGIÃO
NORTE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-*Campus* de Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto.

SOBRAL

2019

JOSÉ MARCELINO ARAGÃO FERNANDES

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS DA REGIÃO
NORTE DO ESTADO DO CEARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-*Campus* de Sobral, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Roberto Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco de Assis Aquino Gondim
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Julieta Maria Mendes Frota de Almeida
Universidade Federal do Ceará (UFC)

SOBRAL

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F399e Fernandes, José Marcelino Aragão.
Estudo das complicações neurológicas em hemofílicos do Estado do Ceará. / José Marcelino Aragão
Fernandes. – 2019.
54 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde, Sobral, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Vicente de Paulo Teixeira Pinto .

1. Hemofilia A. 2. Traumatismo craniano. 3. Hemorragia intracraniana. 4. Neuropatia periférica. I.
Título.

CDD 610

À minha esposa, Mariane, e minha filha, Lis.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me proporcionar saúde e força, e por sempre iluminar o meu caminho, colocando pessoas tão especiais ao meu lado.

Aos meus pais, Zequinha e Conceição, e meus irmãos, Micheline, Zequinha Filho e Eveline, exemplos de integridade, dignidade e caráter nos quais busco todos os dias me espelhar. Meus eternos agradecimentos pela confiança na minha capacidade durante todos os anos de estudo.

À minha esposa, Mariane, minha companheira de todas as horas, por todo seu amor, compreensão, respeito, tolerância e por todas as atitudes que a tornam uma grande profissional e ser humano.

A minha filha Lis, minha inspiração diária e motivação maior, que é capaz de me tornar todos os dias uma pessoa melhor e que sempre estará em primeiro lugar na minha vida.

Ao meu orientador e amigo Vicente de Paulo Teixeira Pinto, por seu gesto acolhedor ao me aceitar prontamente como orientando. Obrigado pelos ensinamentos, por me corrigir quando necessário sem desmotivar, por confiar em mim e por sua paciência em todos os momentos.

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, por exercerem um excelente trabalho, ajudando sempre que necessário.

À equipe do Hemoce-Fortaleza, especialmente a diretora geral Dra. Luciana Carlos, à diretora do Centro de Ensino e Pesquisa, Dra. Vânia Barreto, grande amiga e incentivadora deste projeto, à Dra. Rosângela Albuquerque, coordenadora do ambulatório de coagulopatias hereditárias, ao Dr. Luiz Ivando e à Dra. Stella Maia.

Ao diretor geral do Hemoce-Sobral, Dr. Régis Ferreira Gomes, e aos demais colaboradores, em especial a equipe de enfermagem do ambulatório de coagulopatias, brilhantemente chefiado pelas enfermeiras Aurineide Oliveira (Neide) e Antônia Negreiros Dias (Nenosa). Aos colegas médicos do ambulatório, Dr. José Gerardo Parente, Dr. Luís Eduardo e Dra. Alaíde.

Aos queridos pacientes hemofílicos do Hemoce-Sobral, pela confiança depositada em nosso trabalho, pela gratidão e sentimento de verdadeira amizade, que transcende a relação médico-paciente.

Aos membros da banca examinadora, Prof.^a Dra. Julieta Frota de Almeida e Prof. Dr. Paulo Santos que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação. Ao Prof. Dr. Francisco Gondim, uma das mentes mais brilhantes da neurologia brasileira, que, com sua paciência, disponibilidade e inteligência, muito ajudou, não somente nesta pesquisa, mas em minha formação de médico neurologista e pesquisador da área de neurociências.

RESUMO

Pacientes com hemofilia podem sofrer vários tipos de doenças do sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP). O sangramento intracraniano é a principal causa de morte em hemofílicos, mas os dados sobre a prevalência dessa condição ainda são limitados. Neste estudo avaliamos prospectivamente, de janeiro de 2011 a dezembro de 2018, a prevalência de distúrbios do sistema nervoso central e periférico em todos os pacientes com hemofilia atendidos no Centro de Hemologia e Hemoterapia - HEMOCE Sobral-Ceará, Brasil. Setenta e cinco pacientes com hemofilia A foram avaliados prospectivamente (prevalência de 4,61 hemofílicos / 100.000 habitantes nessa área). Dez pacientes (13,3%) tinham distúrbios centrais (N = 5) ou periféricos (N = 5) secundários a hemorragias. Pacientes com doença do SNC (sangramento intracraniano) tiveram evento neurológico em uma idade significativamente mais precoce do que os pacientes com distúrbios do SNP: $12,2 \pm 6,6$ versus $32,5 \pm 5$ ($P < 0,05$). Três pacientes tiveram hematomas subdurais, enquanto os outros dois tiveram hematoma intracerebral e hemorragia subaracnoide respectivamente. No geral, todos apresentaram bom prognóstico, embora um paciente tenha sido submetido à drenagem do hematoma e três evoluíram com epilepsia ou distúrbios comportamentais. A terapia de reposição profilática do fator VIII preveniu novos casos de doença do SNC e diminuiu a prevalência de disfunção do SNP. O nervo periférico mais comumente afetado foi o femoral (N = 3). Um paciente apresentou lesão do nervo ciático direito e outro teve neuropatia ulnar relacionada à artropatia hemofílica no cotovelo direito. A maioria dos pacientes permaneceu com déficits sensitivos residuais, embora dois tenham envolvimento motor mais significativo. Em resumo, para nosso conhecimento, esta é a primeiro estudo prospectivo de distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico clinicamente relevante em pacientes hemofílicos antes e depois da era da terapia de reposição profilática de fator VIII.

Palavras-chave: Hemofilia A; Traumatismo craniano; Hemorragia intracraniana; Neuropatia periférica.

ABSTRACT

Patients with hemophilia may suffer from several types of central and peripheral nervous system diseases. Intracranial bleeding is a leading cause of death, but data about the prevalence of those conditions is limited. We prospectively evaluated, from January 2011 to December 2018, the prevalence of central and peripheral nervous system disorders in all patients with hemophilia seen at the Hemocentro Regional Norte, Brazil. Seventy-five hemophilia A patients (no type B patient was found) were prospectively evaluated (prevalence of 4.61 hemophiliacs/100.000 inhabitants in this area). 13.3% (N=10) had either central (N=5) or peripheral nervous system disorders (N=5) secondary to bleeding. Patients with CNS disease had their neurological event at a significantly earlier age than patients with PNS disorders: 12.2 ± 6.6 versus 32.5 ± 5 ($P < 0.05$). Three patients had subdural hematomas, one intracerebral and one subarachnoid hemorrhage. Overall, the outcome of those conditions was good, although one patient underwent intracerebral hematoma drainage (patient #3) and 3 were left with epilepsy or behavior disorders. Prophylactic factor VIII therapy replacement prevented all new cases of CNS disease, and decreased the prevalence of PNS dysfunction. The most commonly affected peripheral nerve was the femoral (N=3). One patient had a right sciatic neuropathy and one tardive right ulnar neuropathy related to right elbow hemophilic arthropathy. Most of the patients had predominant residual sensory involvement, although 2 had more significant motor involvement. In summary, to our knowledge, this is the first prospective description of clinically relevant central and peripheral nervous system disorders in hemophiliac patients prior and after the prophylactic factor VIII replacement era.

Keywords: Hemophilia A; Head trauma; Intracranial hemorrhage; Peripheral Neuropathy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hereditariedade da hemofilia.....	18
Figura 2 – Modelo celular da coagulação: iniciação, amplificação e propagação.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Prevalência das coagulopatias hereditárias e demais transtornos hemorrágicos por diagnóstico.....	17
Tabela 2 – Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VII ou fator IX e manifestações hemorrágicas.....	21

LISTA DE SIGLAS

AMB	Associação Médica Brasileira
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DDAVP	1-deamino-8-D-arginina vasopressina
FVIII	Fator VIII
FIX	Fator IX
FS	Fosfatidilserina
FT	Fator tecidual
FXIII	Fator XIII
HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
HIC	Hemorragia intracraniana
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana adquirida
mL	Mililitro
NC	Neuropatia compressiva
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SUS	Sistema único de saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UI	Unidades internacionais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Aspectos históricos da hemofilia	16
2.2	Epidemiologia	16
2.3	Genética	17
2.4	Fisiopatogenia	18
2.4.1	<i>Hemostasia e coagulação normal</i>	18
2.4.2	<i>Coagulopatia nas hemofilias</i>	19
2.5	Diagnóstico	20
2.6	Manifestações clínicas	21
2.7	Tratamento	22
2.8	Complicações	23
2.8.1	<i>Complicações neurológicas</i>	23
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo Geral	26
3.2	Objetivos Específicos	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Tipo de Estudo	27
4.2	Período do Estudo	27
4.3	Local do Estudo	27
4.4	Amostra	27
4.5	Critérios de Inclusão e Exclusão	27
4.6	Coleta de Dados	28
4.6.1	<i>Da realização de exames complementares</i>	28
4.7	Análise dos dados	29
4.8	Aspectos Éticos	29
5	RESULTADOS – ARTIGO CIENTÍFICO	30
	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	4
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS	4
	APÊNDICE B – TABELAS DE ESTATÍSTICA I	50
	APÊNDICE C – TABELAS DE ESTATÍSTICA II	51

APÊNDICE D – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	52
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (FVIII) ou do fator IX (FIX), hemofilia A e B respectivamente. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B e representa cerca de 80% dos casos (BRASIL, 2015). Por seu modo de transmissão hereditária a hemofilia acomete quase exclusivamente o sexo masculino e não existe um grupo étnico que apresente uma maior ou menor incidência (VILLAÇA et al., 2013). A doença é diagnosticada e classificada através da determinação dos níveis dos fatores. De acordo com os níveis circulantes dos fatores VIII ou IX, se <1%, 1% a 5% ou >5 a 40%, a hemofilia é classificada como grave, moderada ou leve, respectivamente (BRASIL, 2016).

As manifestações clínicas são semelhantes entre as duas hemofilias, as hemartroses e as hemorragias intramusculares são os eventos mais frequentes. Nos pacientes com deficiência grave os sangramentos podem ocorrer de forma espontânea e acometer órgãos vitais, incluindo o sistema nervoso central (VILAÇA et al., 2013).

O acompanhamento dos pacientes com hemofilia é realizado por uma equipe multiprofissional. Nesse cenário, a equipe necessária para o atendimento aos pacientes acometidos por coagulopatias deve ser composta por médico hematologista/hemoterapeuta, ortopedista/fisiatra, enfermeiro, dentista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social e farmacêutico, porém, minimamente por médico hematologista/hemoterapeuta e enfermagem. (BRASIL, 2015). No Brasil os hemofílicos são assistidos nos hemocentros coordenadores e regionais e o Ministério da Saúde é o órgão federal responsável pelo Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias, mantendo um cadastro nacional destes pacientes através do sistema Hemovida *web* coagulopatias (BRASIL, 2015).

As complicações neurológicas não são as mais frequentes, porém podem causar significativa morbidade e mortalidade. Tanto o sistema nervoso central (SNC) como o sistema nervoso periférico (SNP) podem ser acometidos. A hemorragia intracraniana (HIC) e a neuropatia compressiva (NC) são as complicações neurológicas mais comuns nos hemofílicos, sendo a primeira a principal causa de morte nesses pacientes (GAFFARPOOR et al., 2001). Estudos epidemiológicos tem estimado a prevalência de HIC em hemofílicos em torno de 3,5 a 4% (BLADEN et al., 2016). A NC ocorre por lesão direta do nervo por um hematoma ou por síndromes compartimentais. Estas lesões de nervos têm sido descritas em séries clínicas em centros de tratamento de hemofílicos com uma incidência variando entre 4.7 a 14.9% (SARAF; SINGH; SINGH, 2003) Em um único estudo recente na literatura, após

o advento da neuroimagem, foi encontrado uma incidência de 8,9% de complicações neurológicas (HIC e NC) em um grupo de 214 hemofílicos (GAFFARPOOR et al., 2001).

Nas últimas duas décadas, com o maior acesso à terapia de reposição do fator deficiente, incluindo a utilização de doses domiciliares, o estímulo auto infusão e o tratamento profilático, tem proporcionado o aumento da expectativa de vida e redução das morbidades nos hemofílicos (MANNUCCI; MAUSER-BUNSCHOTEN, 2010). A maior longevidade traz desafios no manejo desses pacientes, tais como as doenças cardiovasculares, neoplasias, assim como as sequelas de complicações neurológicas, que possuem uma tendência natural à cronicidade.

Existem alguns estudos de prevalência de lesão do SNC em hemofílicos, sendo mais escassos estudos sobre lesões do SNP. No Brasil e América Latina não encontramos estudos de prevalência de lesões do SNP em hemofílicos ou estudos que contemplem todas as manifestações neurológicas (SNC e SNP).

O objetivo deste estudo foi avaliar prospectivamente as manifestações neurológicas em hemofílicos da região norte do Ceará, identificar a prevalência destas manifestações em ambos os sistemas nervosos (SNC e SNP) e correlacionar com variáveis (idade, severidade da hemofilia, presença de inibidor de fator VIII ou IX, sorologias). Foi objetivo também deste estudo descrever o impacto da introdução da terapia profilática de reposição de fator deficiente sobre a ocorrência de eventos neurológicos nos hemofílicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos históricos da hemofilia

Existem referências a doenças hemorrágicas, sugestivas de hemofilia, desde o segundo século depois de Cristo. O Talmud babilônico referia que se uma mulher perdeu seus dois primeiros filhos depois da circuncisão ela está isenta da obrigação de ter o terceiro filho circuncidado (SCHRAMM, 2014). No século XII, um médico descreveu uma doença que causava a morte dos homens de uma determinada aldeia devido a hemorragias incontroláveis. Já no século XIX, reconheceu-se que, em certas famílias, havia uma predisposição a hemorragias; efetivamente, o termo hemofilia foi aplicado pela primeira vez em 1828 (CARVALHO; CASTRO, 2010).

A doença também ficou conhecida por seu efeito nas famílias reais da Europa, devido a seu aparecimento entre os filhos da Rainha Victoria, da Grã-Bretanha, sendo denominada como a “doença Real”, uma vez que se disseminou entre as famílias reais da Rússia, Prússia e Espanha através dos descendentes da Rainha Victoria (SCHRAMM, 2014).

Em 1936, Patek e Taylor, em publicação na Science, mostraram que no sangue normal havia uma substância que, em pequenas quantidades, reduzia efetivamente o tempo de coagulação do sangue de pacientes hemofílicos. Este trabalho deu origem há uma sequencia de pesquisas que identificaram a globulina anti-hemofílica (INGRAM, 1997).

Pavlovsky, em 1947, observou que a transfusão de um hemofílico, com sangue de outro hemofílico, normalizava temporariamente o tempo de coagulação do receptor, levando a descoberta de outro tipo de hemofilia que, posteriormente, recebeu a denominação de “Doença de Christmas”. Com a descoberta de dois tipos de hemofilia ligada ao sexo, o termo “hemofilia A” foi proposto para a hemofilia mais comum ou clássica, associada com deficiência de FVIII e o termo “hemofilia B” foi proposto para o tipo menos comum associado à deficiência de fator FIX (SCHRAMM, 2014).

2.2 Epidemiologia

A prevalência estimada da hemofilia é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A, e de um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia B. (FERREIRA et al., 2014) A hemofilia é uma doença que acomete quase exclusivamente os homens, sendo as mulheres menos de 2% dos casos. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B e representa cerca

de 80% dos casos (BRASIL, 2015). De acordo com o “Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil”, publicado pelo Ministério da Saúde em 2017, na extração de dados referente ao ano de 2015, o Brasil tinha 9.908 pacientes com hemofilia A e 1.948 pacientes com hemofilia B (Tabela 1). Ainda de acordo com esses dados, o Ceará tinha 482 pacientes com Hemofilia A e 51 com hemofilia B (BRASIL, 2017). O Hemocentro Regional Norte, HEMOCE-Sobral, responsável pelo seguimento dos hemofílicos de 55 municípios da região norte do estado do Ceará, tem 75 hemofílicos cadastrados, todos com hemofilia A.

Tabela 1. Prevalência das Coagulopatias Hereditárias e demais transtornos hemorrágicos por diagnóstico, Brasil, 2015.

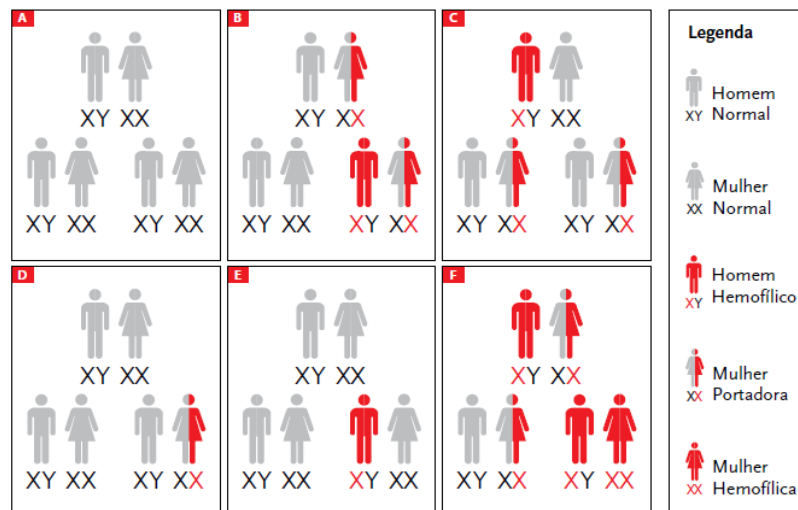
Diagnóstico	2015	
	Nº	%
Hemofilia A	9.908	43,21
Hemofilia B	1.948	8,49
Doença de von Willebrand	7.220	31,48
Outras Coagulopatias Hereditárias e demais transtornos hemorrágicos	3.856	16,81
Total	22.932	100

Fonte: BRASIL, 2017.

2.3 Genética

As hemofilias são doenças de transmissão recessiva ligada ao cromossomo X, sendo transmitidas a indivíduos do sexo masculino através de mães portadoras da mutação (Figura 1). Em cerca de 30% dos casos a doença origina-se a partir de uma mutação *de novo*, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto. Portanto, nem sempre a história da presença de outros casos na família é observada. Os casos decorrentes de mutações *de novo* são chamados de *esporádicos*, podendo tratar-se de pacientes *isolados* (um único caso presente); ou a ocorrência apenas entre irmãos, ou seja, ausente em gerações pregressas (BRASIL, 2015). Os genes que codificam os fatores VIII e IX estão localizados nos braço longo do cromossomo X. Na hemofilia A ocorrem deleções, inserções e mutações por todo o gene do fator VIII. O gene do fator IX tem aproximadamente um terço do tamanho do fator VIII, por isso suas mutações genéticas são mais facilmente identificáveis (VILLAÇA et al., 2013).

Figura 1. Hereditariedade da hemofilia.



Fonte: BRASIL, 2016.

2.4 Fisiopatogenia

2.4.1 Hemostasia e coagulação normal

A resposta hemostática normal depende da interação íntima entre o endotélio, plaquetas circulantes e fatores da coagulação. A coagulação do sangue envolve um sistema biológico de amplificação no qual algumas substâncias de iniciação ativam uma cascata de proteínas precursoras circulantes (fatores enzimáticos da coagulação) culminando na formação de trombina. (HOFFBRAND; MOSS, 2013). A trombina converte o fibrinogênio em fibrina. Esta, por sua vez, infiltra os agregados de plaquetas nos locais de lesão vascular e converte os tampões primários instáveis de plaquetas em tampões hemostáticos firmes e estáveis.

O modelo de coagulação mais aceito atualmente requer que substâncias pró-coagulantes ativadas permaneçam localizadas no sítio da lesão para formação de tampão plaquetário e de fibrina neste local (DO MONTE, 2016). Neste modelo, o processo de coagulação sanguínea ocorre em uma série de três etapas: iniciação, amplificação e propagação (Figura 2).

Na iniciação o fator tecidual (FT), presente no subendotélio, liga-se ao fator VII circulante. Uma vez combinado ao FT, o fator VII é ativado. O complexo TF / VIIa ativa o Fator X e Fator IX. O fator Xa ativa o fator V e, por fim, o fator Xa e o fator V convertem uma pequena quantidade de protrombina em trombina, a qual tem um papel chave na fase de amplificação (VINE, 2009).

A etapa de amplificação inicia-se a partir do efeito de pequenas quantidades de trombina gerada na etapa de iniciação sobre os receptores plaquetários e fatores da coagulação (VILLAÇA et al., 2013). Ocorre o aumento da adesão plaquetária e ativação dos fatores V, VIII e IX, além do aumento da expressão de Fosfatidilserina (FS) na superfície plaquetária, fato que irá permitir a formação de complexos de amplificação da coagulação, os complexos tenase e protrombinase (VILLAÇA et al., 2013; VINE, 2009).

A fase de propagação é caracterizada pela formação dos complexos tenase e protrombinase. O fator IXa, formado na etapa de iniciação, liga-se às plaquetas ativadas de duas formas: dependente e independente do fator VIIIa. Na ação dependente do fator VIII, ocorre formação do complexo fator IXa/VIIIa (complexo tenase), que ativa o fator X na superfície plaquetária. O fator Xa forma um complexo com o fator Va, ambos ligados a plaqueta (complexo protrombinase), que é capaz de converter protrombina em trombina (Figura 2). A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina. Esses monômeros se agregam espontaneamente em protofibrilas. Por último, a trombina ativa o FXIII (fator estabilizador da fibrina) que estabiliza essas protofibrilas e torna o coágulo estável (VINE, 2009).

Durante muitos anos, o modelo da coagulação era compreendido como uma sequência de reações proteolíticas em cascata com a participação somente de componentes proteicos: as vias extrínseca e intrínseca. Entretanto, estudos clínicos e experimentais demonstraram que as reações de coagulação ocorrem como processos simultâneos nas superfícies celulares, como descritos anteriormente.

2.4.2 Coagulopatia nas hemofilias

Nas hemofilias a deficiência do fator VIII ou IX compromete a coagulação, interferindo na formação da fibrina. Como as plaquetas estão quantitativa e qualitativamente normais, ocorre adesão e agregação plaquetária e formação do tampão hemostático primário (instável). Porém com a deficiência do fator VIII ou IX, as etapas de amplificação e propagação da coagulação estarão comprometidas, evitando a formação da fibrina e do tampão hemostático estável (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Figura 2. Modelo celular da coagulação: iniciação, amplificação e propagação.

Tabela 2. Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas.

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	<1 UI/dl (<0,01UI/mL) ou <1% do normal	Sangramentos articulares (hemartroses) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos).
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos.
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: BRASIL, 2015.

2.6 Manifestações clínicas

As hemofilias se caracterizam clinicamente pelo aparecimento de sangramentos, que surgem após traumatismo de intensidade mínima. O diagnóstico geralmente é realizado no primeiro ou segundo ano de vida. A suspeita costuma surgir após um pequeno traumatismo ocasionar hemorragia refratária em mucosas (epistaxe ou gengivorragia, por exemplo). Hematomas volumosos podem ocorrer após vacinas intramusculares, reforçando a suspeita clínica. Porém, algumas manifestações hemorrágicas, como hemartroses e os sangramentos musculares, muitas vezes ocorrem sem associação com traumas evidentes (VILLAÇA. 2013).

Os pacientes com deficiências graves apresentam hemorragias recorrentes, hemartroses graves e hematomas musculares, além de outras apresentações que podem comprometer órgãos vitais. Na hemofilia moderada as hemartroses estão associadas a traumas mais evidentes. Nas formas leves de hemofilia o sangramento ocorre somente após traumatismos ou procedimentos invasivos e muitas vezes o diagnóstico ocorre somente na idade adulta. A HIC espontânea ocorre com maior frequência nos hemofílicos do que na população em geral, sendo causa importante de morte em pacientes com hemofilia grave (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.7 Tratamento

O tratamento da hemofilia pode ser feito conforme a demanda, ou seja, somente quando ocorrem os eventos hemorrágicos. Neste caso a terapia é baseada na reposição endovenosa de fator deficiente associado a medidas não farmacológicas, como repouso, aplicação de gelo e fisioterapia, dependendo do local do sangramento. Nos pacientes com hemofilia A leve, a terapia também pode ser feita com acetato de desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina, DDAVP), um análogo sintético da vasopressina (hormônio antidiurético). O mecanismo de ação é baseado no aumento da liberação de fator VIII e fator ativador do plasminogênio, pelo o endotélio da parede vascular, além de aumentar a adesividade plaquetária (BERNTORP; SHAPIRO,2012; GIRARD et al, 2018)

Os antifibrinolíticos (ácido tranexâmico e ácido épsilon-aminocaproico) estão indicados no controle das hemorragias em mucosas, tais como sangramento oral, antes e após procedimentos odontológicos e epistaxe (BERNTORP;SHAPIRO,2012).

Nos pacientes com hemofilia grave, além do tratamento dos eventos hemorrágicos, está indicada a terapia profilática. Consiste no uso regular do concentrado de fator da coagulação (FVIII ou FIX) a fim de manter o nível sérico suficientemente elevado, mesmo na ausência de hemorragia, para prevenir os episódios de sangramentos (ROCINO; FRANCHINI; CAPPOLA, 2017). No protocolo brasileiro existem três alternativas de profilaxia: primária, secundária e terciária. O esquema de aplicação é semelhante em todas as modalidades de profilaxia, com três aplicações semanais. A denominação do tipo de profilaxia muda de acordo com a idade de início do tratamento e com a evolução do acometimento articular. A primária é iniciada antes de evidência de alteração osteocondral nas articulações, sendo indicada antes da segunda hemartrose e até a idade de três anos. A secundária é iniciada após duas ou mais hemartroses e antes de alteração osteocondral. No caso da profilaxia terciária, recebe essa denominação nas situações em que o paciente já apresenta sinais de alteração osteocondral. A constatação de alteração osteocondral é baseada no exame físico e em exames de imagem (BRASIL, 2015).

O tratamento profilático é a terapia padrão ouro para os pacientes com hemofilia grave, uma vez que limita as alterações articulares e diminui o risco de sangramento grave, como o de sistema nervoso central (ROCINO; FRANCHINI; CAPPOLA, 2017).

2.8 Complicações

A artropatia hemofílica é a principal complicação dos pacientes com hemofilia. As hemartroses recorrentes causam grande morbidade e o sangue tem efeitos devastadores sobre todos os componentes da articulação, resultando em sinovite, degeneração osteocondral, por fim, a artropatia hemofílica. As articulações mais afetadas são os cotovelos, joelhos e tornozelos (VAN VULPEN; HOLSTEIN; MARTINOLI, 2018). A perda de movimentação articular, as contraturas fixas em flexão e a atrofia muscular, secundária ao desuso, constituem as características mais proeminentes da artropatia hemofílica. Nos casos mais graves e avançados, a articulação pode estar anquilosada, com completa perda da movimentação (CAVIGLIA; GALATRO, 2013) A dor é um sintoma importante da artropatia hemofílica, no início responde bem aos anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos comuns, mas pode ser necessário opióides e medidas invasivas como a artrocentese nas hemartroses volumosas (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2017).

A transmissão do vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por meio do uso de produtos sem inativação viral (hemocomponentes e hemoderivados de primeira geração), resultou em alta taxa de mortalidade de pacientes com hemofilia nos anos 80 e início dos anos 90. A instituição de procedimentos para a redução do risco de contaminação, tais como seleção criteriosa dos doadores e triagem do plasma, realização de procedimentos de inativação e eliminação viral, assim como a utilização de concentrados de fator recombinante nas últimas décadas, contribuiu para a redução do risco de infecção (BRASIL, 2015; ZOULIM et al, 2012).

Os pseudotumores são complicações incomuns nos pacientes hemofílicos e ocorrem quando hematomas crescem descontroladamente, evoluindo com a formação de uma pseudocápsula fibrosa em sua periferia, adotando um comportamento invasivo que pode comprimir vasos e nervos periféricos (CAVIGLIA; GALATRO, 2013). Podem ocorrer em grupos de grandes músculos, em ossos longos e ossos da pelve e do crânio (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

2.8.1 *Complicações neurológicas*

As complicações neurológicas, embora não sejam as mais comuns, correspondem aquelas de maior morbidade e mortalidade. A HIC é causa mais comum de morte nos

hemofílicos. Quando não leva ao óbito, muitas vezes deixam sequelas permanentes (BLADEN et al., 2016).

A HIC e a NC são as complicações neurológicas mais comuns nos hemofílicos (GAFFARPOOR et al., 2001). Ainda que possa ocorrer espontaneamente, a HIC geralmente está relacionada a traumatismos. A NC é consequente aos hematomas e as síndromes compartimentais, porém também podem ocorrer por compressão ou estiramento do nervo em locais de artropatia crônica, como acontece com o nervo ulnar no cotovelo (MORTAZAVI; GILBERT; GILBERT, 2010).

A origem da HIC pode ser subdural, subaracnóide, intracerebral e intraventricular (BLADEN et al., 2009). Mais raros são os casos de hemorragia dentro do canal medular (CHOUHARY; JAH, 2009). A apresentação clínica da HIC se caracteriza por cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, déficits focais ou crise epiléptica (PATIROGLU et al., 2011). O diagnóstico deve ser confirmado com uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) do crânio. Dos pacientes que sobrevivem, a maioria apresenta alguma sequela neurológica, tais como epilepsia, déficits motores e sensitivos focais, declínio da capacidade intelectual, distúrbios comportamentais e da linguagem (ANTUNES et al., 2003).

O tratamento da HIC nos hemofílicos é feita com reposição imediata de fator e avaliação neurológica. Internação em unidade de terapia intensiva é preferível. Nos casos de hematomas volumosos, com sinais de hipertensão intracraniana e de herniação cerebral, está indicada a drenagem cirúrgica. Uma abordagem multiprofissional, com hematologista, neurocirurgião e intensivista, é fundamental para um prognóstico favorável (COLLETI JUNIOR; KOGA; CARVALHO, 2015).

Embora a NC de um único nervo seja a apresentação mais comum de lesão do SNP, em estudos de prevalência já foram encontrados alguns casos de mononeurite múltipla (CHANG; SHEN, 1998). O surgimento de dor, perda da sensibilidade, parestesias e alteração de reflexos tendinosos profundos são as manifestações clínicas mais comuns (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2014). O nervo mais lesado é o femoral, nos casos de hematoma de iliopsoas. Ocorre dor na região abdominal baixa ou inguinal, acompanhado de redução da mobilidade do quadril, hipoestesia tátil-dolorosa na face anterior e lateral da coxa, fraqueza para extensão da perna e redução ou abolição do reflexo patelar (AMADOR et al, 2009). Outro nervo que costuma ser acometido é o ciático, nos hematomas da região glútea e posterior da coxa (SARAF; SINGH; SINGH, 2003). Os hematomas que crescem descontroladamente podem evoluir com a formação de uma pseudocápsula fibrosa em sua periferia e adotar um

comportamento invasivo (pseudotumor), podendo comprimir nervos (CAVIGLIA; GALATRO, 2013). Hematomas extensos na perna e no antebraço também são fatores de risco para lesar nervos nos segmentos distais.

O comprometimento do nervo ulnar no cotovelo também tem sido descrito. As etiologias relatadas de neuropatia ulnar nos pacientes com hemofilia incluem artropatia avançada no cotovelo, sangramento em tecidos moles periarticulares, hemorragia intraneural e cisto hemorrágico comprimindo o nervo no túnel cubital (MORTAVAZI; GILBERT; GILBERT, 2010). Outra hipótese é a de que o valgismo cubital exacerbado, como consequência da artropatia crônica do cotovelo, mantém o antebraço em posição de semiflexão permanente, com consequente estiramento do nervo ulnar, ocasionando neuropatia ulnar tardia (RODRIGUEZ-MERCHAN, 2014).

O tratamento da NC é habitualmente realizado com reposição de fator deficiente, objetivando a redução do hematoma e descompressão do nervo. Mesmo na suspeita de uma síndrome compartimental, o tratamento inicial é a correção do distúrbio da coagulação. Se os sintomas persistirem o procedimento de fasciotomia é considerado (DONALDSON; GODDARD, 2015).

Em um estudo iraniano foi encontrado uma incidência de 8,9% de complicações neurológicas em uma avaliação de 214 pacientes hemofílicos. Destes, nove pacientes (4,2%) manifestaram HIC e dez (4,7%) apresentaram NC, sendo o nervo femoral o mais acometido (GARFFAPOOR, 2001).

Antunes (2003) detectou 45 episódios de hemorragias intracranianas em 35 (8,7%) de 401 hemofílicos avaliados em um centro de referência no Brasil. A maioria destes (94,3%) em pacientes com hemofilia A.

Em um estudo indiano, 134 pacientes hemofílicos foram avaliados, vinte apresentaram NC. O nervo femoral foi o principal nervo envolvido, com quinze casos (75%), todos em consequência de sangramento no músculo iliopsoas. Os demais nervos lesados foram o ciático, com quatro casos por hematomas da região glútea e um caso de neuropatia do nervo fibular comum em hematoma de panturrilha (SARAF, 2003).

Existem muitas pesquisas sobre hemorragia intracraniana em pacientes hemofílicos. Em menor quantidade encontram-se estudos sobre o acometimento do SNP. Somente um estudo avaliou prospectivamente as complicações envolvendo o SNC e SNP em pacientes com hemofilia (GARFFAPOOR, 2001). No Brasil e América Latina não há estudos sobre a prevalência ou incidência de NC ou de ocorrência geral de complicações neurológicas, incluindo os componentes central e o periférico do sistema nervoso.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar a prevalência de complicações neurológicas em pacientes com hemofilia atendidos no Hemocentro Regional Norte - HEMOCE Sobral.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as complicações neurológicas em pacientes hemofílicos, classificando-as entre manifestações no sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP).
- Descrever o perfil dos hemofílicos com complicações neurológicas e verificar a possível correlação com variáveis clínicas e epidemiológicas: faixa etária, modalidade de tratamento, presença de inibidor de fator VIII ou IX, sorologia positiva (HIV, HTLV, Chagas, Vírus B e C da hepatite).
- Descrever o impacto da implantação da reposição profilática de fator VIII ou IX sobre a ocorrência de complicações neurológica.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, quantitativo, transversal e de inquérito retrospectivo e prospectivo.

4.2 Período do estudo

O estudo foi realizado no período de agosto de 2018 a janeiro de 2019 através de dados obtidos prospectivamente desde janeiro de 2011, quando o pesquisador principal (José Marcelino Aragão Fernandes) foi efetivado como médico do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, HEMOCE-Sobral.

4.3 Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, HEMOCE-Sobral.

4.4 Amostra

A amostra foi composta por pacientes hemofílicos acompanhados no HEMOCE-Sobral.

4.5 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: pacientes hemofílicos com complicação neurológica confirmada por exame clínico e complementar.

Critérios de não-inclusão: pacientes hemofílicos com manifestação neurológica não relacionada à hemofilia.

Critérios de exclusão: pacientes hemofílicos com complicação neurológica confirmada por exame clínico e complementar que não aceitarem ou desistirem de participar do estudo.

4.6 Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir do atendimento no ambulatório de coagulopatias hereditárias do HEMOCE-Sobral. Todos os pacientes cadastrados no hemocentro foram avaliados, com realização de exame físico geral e neurológico. Um percentualmente pequeno de pacientes (6.7%), que não compareceram ao ambulatório, tiveram seus prontuários revisados. Os pacientes que apresentavam história e exame clínico compatível com doença neurológica foram submetidos a exames complementares para confirmação diagnóstica. Os pacientes com suspeita de doença do SNC realizaram TC de crânio, enquanto que aqueles com suspeita de lesão do SNP realizaram eletroneuromiografia, com aplicação prévia de uma dose de concentrado de Fator VIII, conforme orientação do Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). Neste último caso, também foi necessário a presença de um exame de imagem (ultrassonografia ou TC) confirmando um hematoma ou doença articular avançada no trajeto do nervo periférico suspeito de lesão. Os dados obtidos foram cadastrados em um formulário próprio do estudo (APÊNDICE A).

As informações referentes a outros exames complementares (sorologias, pesquisa de inibidor de FVIII ou FIX, dosagem de fatores da coagulação), tratamentos realizados, dados epidemiológicos e demográficos, foram obtidas nos prontuários dos pacientes.

4.6.1 *Da realização de exames complementares.*

Os exames de imagem (TC e US) foram realizados pela rede conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS). As eletroneuromiografias foram realizadas pelo médico neurofisiologista (certificado pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica), pesquisador principal do estudo, seguindo diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e protocolo já utilizado em publicações anteriores (GONDIM et al., 2015). Não houve custo para os pacientes e todos os exames foram indicados conforme necessidade da rotina do ambulatório. O teste eletrodiagnóstico consistiu em estudos de condução nervosa de pelo menos uma extremidade superior (mediano e ulnar motor, com sensitivo ortodrômico e ondas-F e radial sensitivo antidrômico) ou uma extremidade inferior (tibial e fibular motor, ondas-F e sural sensitivo antidrômico) e avaliação contralateral das respostas motoras e sensitivas distais (latência e amplitude). Os exames laboratoriais (sorologias, dosagens de fatores da coagulação, pesquisa de inibidor de FVIII ou FIX) são realizados de rotina no acompanhamento dos hemofílicos no ambulatório do HEMOCE-Sobral. Dos 75 pacientes

avaliados, 9 tiveram suspeitas de lesão do SNC e todos realizaram TC de crânio. Treze pacientes tiveram suspeita de acometimento do SNP. Destes, 11 realizaram eletroneuromiografia.

4.7 Análise dos dados

Estatística descritiva (APENDICE B) foi inicialmente empregada para descrever os resultados e, posteriormente, usamos o teste t e o teste exato de Fischer (APENDICE C) para comparar as diferenças entre os diferentes grupos. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas se $P < 0,05$.

4.8 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao sistema CEP/CONEP (Plataforma Brasil) e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, com parecer de número 2.979.266 (ANEXO A). Os pacientes submetidos ao estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APENDICE D) e aqueles que não compareceram ao hemocentro foram incluídos com dispensa de TCLE, formalmente autorizado pelo CEP.

5 RESULTADOS - Artigo Científico

Prevalence of Central and Peripheral Nervous System Disorders in Hemophiliacs from the Northern Part of the State of Ceará, Brazil

José Marcelino Aragão Fernandes^{1*}; Francisco de Assis Aquino Gondim²; Antônia Maria Negreiro Dias³; Vicente de Paulo Teixeira Pinto¹

1 Post-Graduation Program in Health Sciences, Universidade Federal do Ceará, *Campus-Sobral*, Brazil

2 Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

3 Hemocentro Regional Norte, Sobral, Ceará, Brazil

*This study is part of the requirements for a MSc dissertation presented by Dr. José Marcelino Aragão Fernandes at the Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina de Sobral

Corresponding author:

Vicente de Paulo Teixeira Pinto, PhD, Universidade Federal do Ceará, *Campus-Sobral*, Avenida Maurocélvio Rocha Pontes, 100, Derby, Cep: 62042-280

E-mail: pintovicente@gmail.com

Short title: Nervous system diseases in Brazilian Hemophiliacs

Abstract

Patients with hemophilia may suffer from several types of central and peripheral nervous system diseases. Intracranial bleeding is a leading cause of death, but data about the prevalence of those conditions is limited. We prospectively evaluated the prevalence of central and peripheral nervous system disorders in all patients with hemophilia seen at the Hemocentro Regional Norte, Brazil. Seventy-five hemophilia A patients (no type B patient was found) were prospectively evaluated (prevalence of 4.61 hemophiliacs/100.000 inhabitants in this area). 13.3% (N=10) had either central (N=5) or peripheral nervous system disorders (N=5) secondary to bleeding. Patients with CNS disease had their neurological event at a significantly earlier age than patients with PNS disorders: 12.2 ± 6.6 versus 32.5 ± 5 ($P < 0.05$). Three patients had subdural hematomas, one intracerebral and one subarachnoid hemorrhage. Overall, the outcome of those conditions was good, although one patient

underwent intracerebral hemorrhage drainage (patient #3) and 3 were left with epilepsy or behavior disorders. Prophylactic factor VIII replacement therapy prevented all new cases of CNS disease, and decreased the prevalence of PNS dysfunction. The most commonly affected peripheral nerve was the femoral (N=3). One patient had a right sciatic neuropathy and one tardive right ulnar neuropathy related to right elbow hemophilic arthropathy. Most of the patients had predominant residual sensory involvement, although 2 had more significant motor involvement. In summary, to our knowledge, this is the first prospective description of clinically relevant central and peripheral nervous system disorders in hemophiliac patients prior and after the prophylactic factor VIII replacement era.

Key words: Hemophilia A; Head trauma; Intracerebral hemorrhage; Peripheral Neuropathy

Introduction

Hemophilia is a X-linked hereditary coagulopathy characterized by deficiency or abnormality in functioning of factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B). Patients are prone to a wide variety of serious bleeding complications, including hemarthroses, intramuscular bleedings and intracranial hemorrhages (ICH).¹ Although hemarthroses are the most common, ICH is certainly responsible for most bleeding-related deaths.²

The spectrum of neurological abnormalities seen in patients with hemophilia is vast and may include central and peripheral nervous system dysfunction. Intracranial bleeding in hemophilia patients may be due to head trauma or spontaneous, and encompass intracerebral bleeding, intraventricular, acute/chronic subdural hematomas (SDH) and subarachnoid hemorrhages (SAH).³ Spinal epidural hematomas/hematomyelia are rare, but potential cause of severe neurological dysfunction.⁴ Epidemiological studies have estimated ICH prevalence to range from 3.5-4%, but this prevalence can be underestimated because some conditions are asymptomatic/mild, with spontaneous resolution.²

Peripheral nervous system (PNS) can be affect in hemophiliacs especially duo to compressive neuropathy, but mononeuropathy multiplex and myopathy have also been described.^{5,6} Hematomas cause focal neuropathy, either by direct injury or by compartment syndrome.⁷⁻⁹ In rare situations, hematomas can grow wildly, resulting in a fibrous capsule, turning into a hemophilic pseudotumor (HPT) and may compress nerves.^{9,10} The most commonly reported neuropathy involves the femoral nerve, usually as consequence of hematoma in iliopsoas.^{11,12} Other neuropathies reported involve the ulnar, median, sciatic and

peroneal nerves.^{11,13,14} Peripheral neuropathies have been described in several clinical series from centers devoted to the treatment of hemophilia, with incidence ranging from 4.7-14.9%.^{7,8}

There are mainly case reports/series, retrospective and few prospective studies describing neurological complications in hemophiliacs, and shortage of prevalence studies evaluating simultaneously central and peripheral nervous system disease. Therefore, the aim of this study was to prospectively evaluate the prevalence and clinical features of CNS and PNS disorders in hemophiliacs seen at a tertiary center from the Northern part of the state of Ceará, Brazil, prior and after the establishment of prophylactic factor VIII replacement therapy. Part of this study was reported in abstract form elsewhere.¹⁵

Patients and Methods

We attempted to prospectively evaluate all patients with Hemophilia seen at the Blood Disorder Treatment Center located at the city of Sobral, Ceará, Brazil (3° 40' 58" S; 40° 21' 4" W). All patients were invited for a clinical interview and neurological exam that was conducted by one neurologist/board-certified Clinical Neurophysiologist by the Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (JMA Fernandes). Patients that we could not reach because they were either dead or unable to attend the interview, had their medical records evaluated and neurological findings also reported.

During the clinical interview, neurological symptoms were screened, and appropriate tests ordered based on findings from the interview and neurological exam, according to standard neurological protocols from the service. We registered all patients with signs and/or symptoms of CNS disease with evidence of CNS disease documented by Head CT (active evidence of bleeding or sequela). For the patients with PNS disorders, we only included patients with altered neurological exam due to a documented bleeding lesion by US or CT imaging. The presence of arthropathy was also evaluated in addition to the evaluation of nerve damage due to bleeding, that was also confirmed by neurophysiological testing (nerve conduction study and electromyography). Therefore, we evaluated all patients seen at the center during the period of 1992 to 12/2018.

The Hemocentro Regional de Sobral is a Tertiary referral center for the treatment of blood disorders at the Northern part of the state of Ceará, Brazil, covering a vast area of the state (55 cities in 47.463.8 km²) and approximately 1.625.673 inhabitants.

The first author (JMA Fernandes) has been working as a consultant neurologist for the Hemocentro Regional Norte since 2011 and personally conducted the neurological work-up for all neurological complaints during this period. In addition, once a neurological problem was documented in the chart, the affected patient was contacted, and his/her neurological condition was prospectively evaluated. We also specifically aimed to compare the effect of factor VIII replacement prophylactic therapy on the prevalence of the CNS and PNS diseases.

Data was collected in a standardized form that included demographic factors, clinical history, general and neurological exam, laboratory, imaging and neurophysiological tests. Disease screening and neurophysiological testing was similar to a protocol we have previously used.^{16, 17} An extensive literature review was conducted to evaluate the prevalence of central and peripheral nerve disorders in hemophiliacs. First, we conducted a Pubmed search using the key words: “neurological complications” and hemophilia, “peripheral nerve/neuropathy“ and hemophilia”, “intracranial hemorrhage” and hemophilia. Twelve papers written in English were found describing the prevalence of neurological disorders in hemophiliacs. Thereafter, we reviewed the papers and collected additional prevalence studies cited by those studies. The results of the literature review were then divided into 2 parts: prior and after the neuroimaging era.

This study was approved by the IRB from the Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, on the city of Fortaleza, state of Ceará, Brazil (Protocol 2.979.266).

Descriptive statistics (mean \pm SEM) was initially employed to describe the results and we subsequently used t test and Fischer exact test to compare the differences among the different groups. Differences were considered to be statistically significant if $P < 0.05$.

Results

A total of 75 patients with hemophilia were found and 49, 14 and 12 had severe, moderate and mild forms of hemophilia, respectively. All of them suffered from hemophilia A. Out of the 75, 70 were prospectively evaluated, while 5 could not be interviewed because they were unreachable for multiple reasons (including death). However, all the available medical records from the 75 patients were evaluated. Since the Hemocentro Norte is the only center for the treatment of patients in the Northern part of Ceará, we can estimate that the prevalence of hemophilia, and more specifically hemophilia A in the area is 1 patient/21675

inhabitants or 4.61 hemophiliacs/100.000 inhabitants in this area (approximately 9.2 hemophilia A patients/100.000 male inhabitants).

Out of the 75 patients with hemophilia A from our series, 13.3% (N=10) had central (N=5) or peripheral nervous system disorders (N=5) secondary to bleeding (Tables 1, 2 and Figure 1,2). One of the patients with PNS disorders suffered from bilateral lesion of the femoral nerve, acquired at different times, raising the number of PNS events to six. Therefore, the prevalence of either CNS or PNS disorders was 6.7%. Patients with CNS disease (intracranial bleeding) had their neurological events at a significantly earlier age than patients with PNS disorders: 12.6 ± 6.4 versus 32.5 ± 5 years ($P < 0.05$). The current mean age of the subgroup of patients with CNS disorders is not different from the mean age of the non-affected patients (27.6 ± 10.4 versus 21.3 ± 14.2 years $P = 0.33$, respectively). However, the subgroup of patients with PNS disorders is older than the non-affected patients (35.8 ± 12.1 versus 21.3 ± 14.2 years $P < 0.05$). The group formed by the combination of patients with all types of neurological disorders (CNS and PNS) is also older than the patients without neurological disorders: 31.7 ± 11.5 versus 21.3 ± 14.28 ($P < 0.05$). From all patients with neurological complications, nine had severe hemophilia A and one had a moderate form. Four out of five CNS lesions and four out of six PNS lesions had a history of trauma. Positive HIV serology and presence of Factor VIII inhibitor occurred only in one case of CNS and PNS respectively.

Table 1 Demographic and imaging findings in patients with Hemophilia A and Central Nervous System (CNS) Disease.

#	Age ¹	Age ²	Disease subtype	Head trauma	Treatment ³	Outcome
1	19	19	L acute frontal SDH (headache & seizure)	Yes	FVIII repl.	No sequelae
2	13	3	R parietal SDH	Yes	FVIII repl.	Behavior disorder & epilepsy
3	21	3	L temporal intracerebral hemorrhage	Yes	Clot drainage./ FVIII repl.	Epilepsy, L III nerve palsy
4	23	3	Chronic L fronto-parietal SDH	Yes	None	Epilepsy, motor aphasia, R hemiparesis
5	42	35	SAH Fischer II (HIV+&HVC+)	No	FVIII repl.	No sequelae

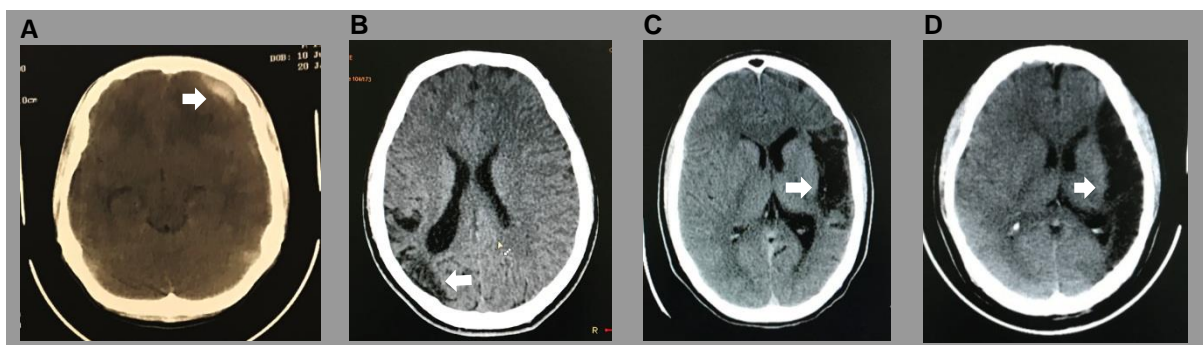
¹: Age of neurological evaluation; ²: Estimated age of onset of the CNS disease; ³: Treatment during acute phase; #: patient number; ø: absent; FVIII: Factor VIII; ICH: intracerebral hemorrhage; repl: replacement; R: right; L: left

Table 2 Demographic and imaging findings in patients with Hemophilia A and Peripheral Nervous System (PNS) Disease.

#	Age ¹	Age ²	Disease subtype	Nerve ³	Clinical features/EMG	Treatment ⁴ /Outcome
1	29	29	HPT, Traumatic thigh hematoma	R sciatic	Paresthesias: thigh/lat leg Ø Sup. peroneal; ↓sural SNAP	FVIII repl; persistent sensory changes
2	47	47	R elbow arthropathy	R ulnar	Hypoesthesia & weakness Ø dorsal ulnar; ↓ulnar SNAP	FVIII repl; Lateral epicondylitis; persistent sensory & minor weakness
3	40 42	42 42	R IP hematoma (2015) L IP hematoma (2017)	R femoral L femoral	Thigh hypoesthesia, ø bil KJ EMG: ø saphenous; denervation	FVIII repl; Also hepatitis C+; persistent sensory changes
4	16	16	Hematoma (iliac fossa), Traumatic	L femoral	Thigh hypoesthesia, ø KJ EMG: ø saphenous; denervation	FVIII repl; Persistent sensory changes
5	37	22	L IP hematoma	L femoral	Thigh hypoesthesia, ø KJ EMG: ø saphenous; denervation	FVIII repl; Persistent sensory changes

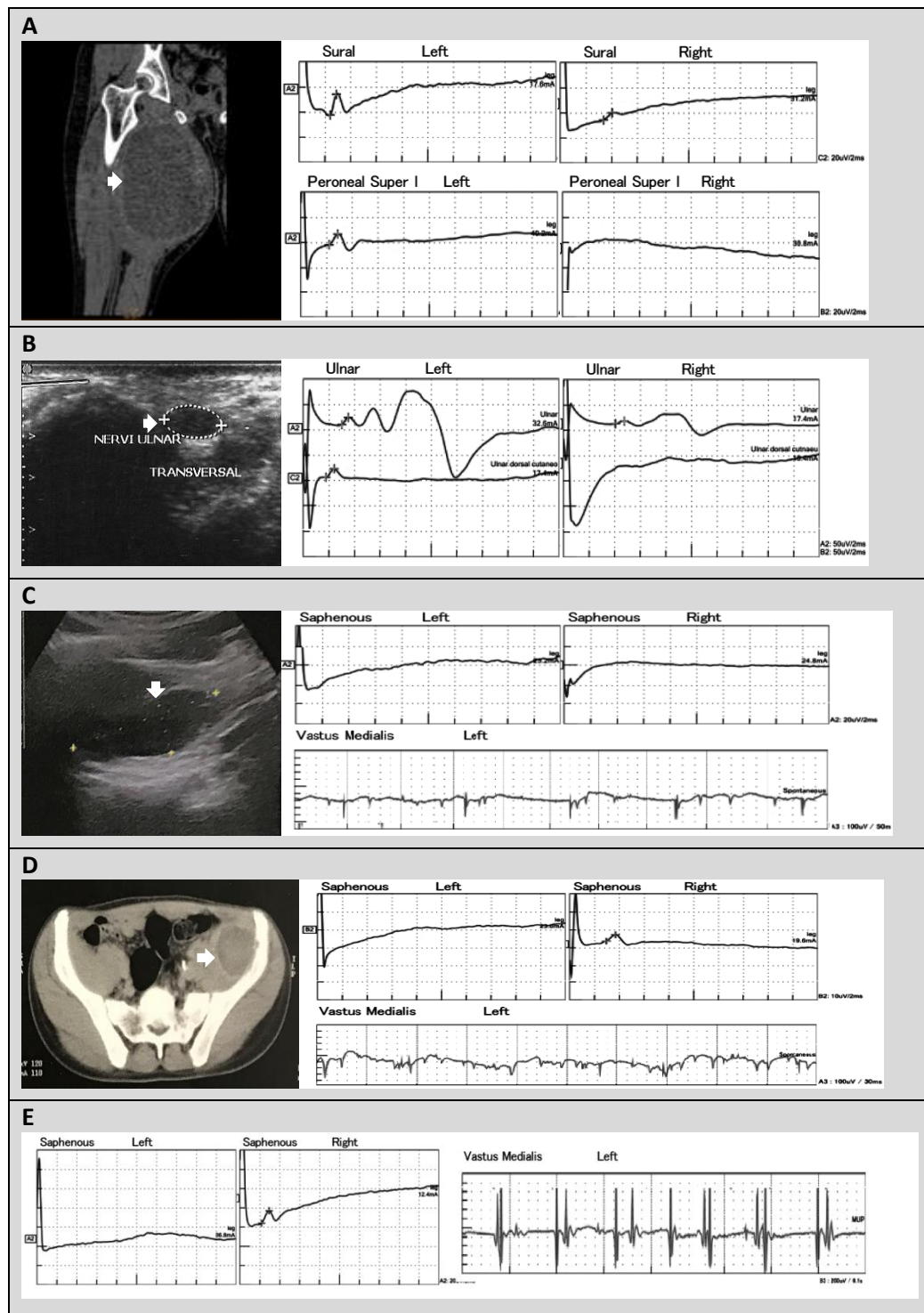
¹: Age of neurological evaluation; ²: Age of onset of the PNS disease; ³: affected nerve; ⁴: Treatment during acute phase; HPT: pseudotumor hemophilic #: patient number; ø: absent; FVIII: Factor VIII; Bil: bilateral; IP: iliopsoas; KJ: knee jerk; R: right; L: left; repl: replacement #: patient number

The clinical evaluation suggested the presence of CNS disease in 9 patients. All of them had Head CT. In only one patient, we did not find the imaging report at the time of the ICH. As can be seen in Table 1 and Figure 1, 3 patients had subdural hematoma, one intracerebral hemorrhage and one subarachnoid hemorrhage. Overall, the outcome of those conditions was good, although one patient underwent intracerebral hemorrhage drainage (patient #3) and 3 were left with epilepsy or behavior disorders.

Figure 1. Imaging (CT) findings of the patients with hemophilia A and CNS disorders.

A (case 1): Left frontal acute subdural hematoma (SDH). B (case 2): Right parietal contusion in a patient with traumatic subdural hematoma documented in the medical record. C (case 3): Left temporal contusion in a patient with traumatic intracerebral hemorrhage report. D (case 4): Left extensive contusion in a patient with traumatic intracranial hemorrhage history. Note: Case 5 had spontaneous SAH confirmed in a CT report, but the image was not available.

Figure 2. Imaging (US and CT) and neurophysiological findings of the patients with hemophilia A and PNS disorders.



A (case 1): computerized tomography (CT) showed a hemophilic pseudotumor (arrow) with right sciatic nerve injury characterized by reduction of the amplitude of sural sensitive action nerve potential (SNAP) and absence of the peroneal superficial SNAP. B (case 2): ultrasonography (US) evidencing thickening of the ulnar nerve (arrow) in a patient with hemophilic arthropathy at the elbow associated with a reduction in the amplitude of the right ulnar SNAP and absence of the right dorsal ulnar SNAP. C (case 3): hematoma of left iliopsoas (arrow) showed by US associated an absence of bilateral saphenous SNAP and acute denervation of the left vastusmedialis (VM) muscle. D (case 4): CT showed left iliac hematoma (arrow) and absence of the left saphenous SNAP and acute denervation (positive waves) in the left VM muscle. E (case 5): absence of the left

saphenous SNAP and chronic denervation (polyphasic muscle unit action potentials with incomplete recruitment) in the left VM muscle.

During the clinical interview and medical records review, 13 patients were found to have evidence of PNS disease. Therefore, a total of 11 patients underwent nerve conduction studies and limited electromyography, that was carefully conducted after factor VIII replacement, according to standard Brazilian protocols. Only the patients with altered nerve conduction studies and clear changes on the neurological exam were submitted to electromyography. As can be seen in Table 2 and Figure 2, the most commonly affected nerve was the femoral nerve (N=3). One of the patients (#3), had bilateral hematomas at 2 different occasions, therefore raising the total number of peripheral neuropathies to 6. One patient with a hemophilic pseudotumor in the right thigh (caused by a chronic traumatic hematoma), associated with right sciatic neuropathy and the last patient had tardive right ulnar neuropathy related to right elbow hemophilic arthropathy. Most of the patients had predominant residual sensory involvement, although patients 2, 3 and 4 had more significant motor involvement. The mechanism of nerve injury was entrapment due to the presence of the blood clot in most of the cases. None of our cases were under prophylactic treatment (replacement of factor VIII concentrate 2 or 3 times a week) at the time they had the neurological injury.

Lastly, we conducted Fischer exact test to evaluate whether central or peripheral nervous system disorders were more prevalent prior to the establishment of factor VIII replacement prophylactic therapy (implemented in 2011). As one can see in Table 3, patients submitted to prophylactic therapy with factor VIII replacement were less likely to have CNS events: 5/63 versus 0/75 (P=0.0181) had CNS disorders before and after the prophylactic era respectively, considering all patients and 5/51 versus 0/63 (P=0.016), only considering hemophiliacs with moderate-severe disease. However, there was no difference in PNS disease before and after prophylaxis introduction (as a group): 1/63 versus 4/75 (P=0.2193) considering all patients, and 1/51 versus 5/63 (P=0.2221), only considering moderate-severe disease. Notwithstanding, as one can see in Table 4, when we analyzed the patients after availability of prophylactic therapy (since 2011), there was a significant reduction in PNS in treated with untreated patients: among 49 patients with severe hemophilia (eligible for prophylactic therapy), 29 patients started prophylaxis while 20 stayed on demand modality of treatment. From 2011 to 2018, 5 PNS events occurred among patients without prophylactic therapy while none occurred among those covered by prophylactic therapy (P=0.0081).

Table 3. Number of ICH before and after prophylactic era

	With ICH	Without ICH	Total
Pre prophylaxis era (1992-2011)	5	58	63
Prophylaxis era (2011-2018)	0	75	75

P:0.0181

ICH: intracranial hematoma

Table 4. Number of PNS disorders in severe hemophiliacs in the prophylaxis era (2011-2018)

Treatment modality	With PNS disorders	Without PNS disorders	Total
Prophylaxis ¹	0	29	29
On demand	5	15	20

P: 0.0081

PNS: peripheral nerve system ¹: Factor VIII 3x/week

Tables 5 and 6 detail the results of the literature review. A total of four studies prior to the neuroimaging era (table 5) detailed the prevalence of CNS and/or PNS disorders in patients with hemophilia. In one of them other hereditary coagulopathies were included, since at that time it was not easy to identify specific factors. Overall, the prevalence of CNS disorders was 3.3-10.5% and peripheral disorders were prevalent in 3.4-15.5% of the hemophiliacs.¹⁸⁻²¹

With the advent of the neuroimaging era, a larger number of prevalence studies were available, as can also be seen in Table 6. A total of fifteen studies out from the neuroimaging era detailed the prevalence of CNS and/or PNS disorders in patients with hemophilia. Overall, including only studies that evaluated all ages groups, the prevalence of CNS disorders ranged from 2.4 to 8.7% and peripheral disorders affected 4.7 to 19% of the hemophiliac patients.^{6-8,22-28} In addition, five studies only evaluated those disorders in a more restricted age distribution, such as neonates or childhood. In those groups, CNS involvement was present in 4.1-12%.^{2,3,29-31}

Table 5. Prevalence of neurological disorders in hemophiliacs prior neuroimaging era.

Central Nervous System (CNS)					
Ref	Year	Local	Patients (n)	Number of patients with injury	Predominant injury (Site)
18	1930*	US	29	1(3.4%)	Spinal
19	1956*	UK	90	3(3.3%)	Intracerebral
21	1981*	SW	59	6(10.5%)	Subdural
Peripheral Nervous System (PNS)					
Ref	Year	Local	Patients (n)	Number of patients with injury	Predominant injury (Nerve)
18	1930*	US	29	1(3.4%)	Femoral
19	1956*	UK	90	6(6.7%)	Femoral
20	1964	US	206**	24(13.6%)	Femoral
21	1981*	SW	59	9(15.5%)	Femoral

US: United State UK: United Kingdom SW: Switzerland . *: These are the same study in which both CNS and PNS were evaluated. **: included other coagulopathies. Ref: reference number

Table 6. Prevalence of neurological disorders in hemophiliacs in neuroimaging era

Central Nervous System (CNS)					
Ref	Year	Local	Patients (n)	Number of patients with injury	Predominant injury (Site)
22	1978	US	2500**	71 (4.7%)	Intracerebral
25	1992	AR	1410	106 (7.5%)	Subarachnoid
7	2001*	IR	214	9(4.2%)	Intracerebral
26	2003	BR	401	35 (8.7%)	Subdural
27	2005	FR	4000**	106 (3.,2%)	Intracerebral
28	2012	IT	3683	88 (2.4%)	Intracerebral
30	1999	US	309(Children)	36(12%)	Subdural
3	2009	UK	102(Children)	11(10.8%)	Unknown
2	2016	UK	283(Children)	26(9.2%)	Unknown
31	2018	UK	1321 (Children)	54(4.1%)	Intracerebral and Subdural
29	2018	CH	126 (Children)	13 (10,3%)	Intracerebral
Peripheral Nervous System (PNS)					
Ref	Year	Local	Patients (n)	Number of patients with injury	Predominant injury (Nerve)
23	1981	SW	234	25 (10.8%)	Femoral
24	1991	UK	1351***	54 (Unknown)	Femoral
6	1998	TA	126	24 (19%)	Femoral
7	2001*	IR	214	10(4.7%)	Femoral
8	2003	IN	134	20(14.9%)	Femoral

US: United State; AR: Argentina; BR: Brazil; UK: United Kingdom; SW: Switzerland; TA: Taiwan; IR: Iran; IN: Indian; FR: France; IT: Italy; CH: China *: These are the same study in which both CNS and PNS were evaluated. **: estimated; ***Admissions (no data about number of patients). Ref: reference number

Discussion

Hemophilia is a rare coagulopathy, with a worldwide prevalence ranging from 1-9/100.000 inhabitants.¹ In this study, we found a prevalence of hemophilia and more specifically of type A, of approximately 4.6 cases/100.000 inhabitants, close to the prevalence of 5 cases of hemophilia A/100.000 inhabitants, previously reported in Brazil and Northeast Brazil (4.6/100.000 inhabitants).³²

As can be seen in Tables 5 and 6, our literature review during the current neuroimaging era (after the advent of Head CT) found 15 studies that evaluated the prevalence of central and peripheral neurological disorders in patients with haemophilia. One of them evaluated CNS and PNS. Six studies, including patients of all age's groups, the CNS was affected in 2.4 to 8.7% of the patients.^{7, 21, 25-27} Five studies evaluated only neonates and children and the prevalence of CNS disorders was 4.1 to 12%.^{2,3,29-31} Another five studies evaluated the PNS complications in patients with hemophilia and the prevalence was 4.7 to 19%.^{6-8,24,25} Also, to our knowledge, there is only one recent study that concomitantly evaluated CNS and PNS complications in hemophiliacs.⁷ This single tertiary center study from Iran, described an overall percentage of CNS and PNS complications in 8.9% of the patients (4.2% for CNS and 4.7% for PNS complications), therefore with similar prevalence from our current study.

Intracranial bleeding is the most common neurological disorder in hemophiliacs reported in the literature. Intracerebral hemorrhage and subdural hematoma were the most common subtype.^{7,19,22,23,26-31} We also found that those subtypes were the most common in our study. Four of our patients with CNS disorders had history of head trauma. The vast majority of the studies reported a positive relationship between head trauma and ICH.^{7,22,26,28,29} Only one patient, who was HIV positive, had a spontaneous SAH. Two studies showed a relationship between HIV infection and spontaneous hemorrhage.^{26,33} None of our patients died, but three patients had late sequel, especially epilepsy.

The prevalence of PNS disorders is certainly the less studied, but there are some clinical series describing, as our study, that the femoral is the most commonly affected nerve.^{2,6-8,23} The other neuropathies we diagnosed in our study were ulnar neuropathy due to severe elbow artropathy and a sciatic neuropathy due to hemophiliac pseudotumor in the thigh. A total of 5 patients with 6 neuropathies were diagnosed. Four lesions were related to limb trauma.

Even with 90% of the neurological lesions affecting hemophiliacs with severe disease (and with a prevalence more than 2x higher than milder-moderate forms), we did not find any significant relationship between hemophilia severity and the presence of neurological disease due to small sample (type II error). We only found 2 studies that also did not establish any relationship with hemophilia severity, while another revealed positive association.^{27,30,35}

None of our cases with central or peripheral nervous system disease were on factor VIII replacement prophylactic therapy at the time of the neurological disease. Since prophylaxis was introduced in Brazil in 2011 and all our ICH cases happened prior to this period, we believe that the prophylactic therapy is associated with a risk reduction of ICH in our center. Recent studies have demonstrated that prophylactic therapy is linked to ICH reduction in hemophiliacs.^{29,34,35}

Another important point to be considered is that since most of the CNS bleeding cases were associated with head trauma, one need to consider that any study detailing the prevalence of the CNS disorders in hemophiliacs will be biased by the socio-economical status of the studied population. Countries or regions where hemophiliac patients can have a more normal lifestyle may be also more prone to head trauma. This is certainly an important methodological limitation that was not evaluated in this study and has not received attention in the literature.

Regarding the compressive neuropathies, in our study, 5 events (in 4 patients) occurred after prophylaxis was introduced and those patients were evaluated prospectively. Out of the 49 severe hemophiliacs eligible for prophylactic treatment in our center, 29 started prophylaxis since 2011 and 20 continued the symptomatic therapy (on demand). Among the latter, 5 neuropathies occurred until 2018, while in the first group (prophylaxis) none occurred. We found a positive effect of prophylactic therapy ($P < 0.05$, Fisher exact test) in reducing peripheral nerve involvement in hemophiliacs (Table 4). There are no similar reports in the literature, only reports of risk reduction of arthropathy and CNS disease.

In our patients, considering the current age, the mean age of the patients with neurological disease is significantly higher than the rest of the patients without neurological diseases. We believe that this may reflect improvement in the treatment of hemophiliacs in Brazil in the last two decades, with the introduction of home and prophylactic therapies.

In summary, to our knowledge, our study is the only the second (and the first in Brazil and South America) to simultaneously evaluate prospectively the prevalence of CNS and PNS complications. Traumatic injuries are the most common for both CNS and PNS in hemophilia, with ICH and femoral neuropathies being the most common diseases observed. It

reveals that prophylactic therapy, in addition to decreasing the risk of ICH and arthropathy, also decreases the risk of PNS lesions. Understanding the true nature of those conditions is important to decrease the handicap and mortality of patients with hemophilia.

References

- 1 Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012;379:1447-56.
- 2 Bladen M, Main E, Khair K, et al. The incidence, risk and functional outcomes of intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders at one haemophilia center. *Haemophilia* 2016; 1-8.
- 3 Blanden M, Khair K, Liesner R, et al. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:184-92.
- 4 Choudhary AK, Jha B. Imaging findings in spinal subarachnoid hemorrhage in patient with hemophilia A: an unusual cause for back pain. *Emerg Radiol* 2011; 18:173–75.
- 5 De Faria CR, De Melo-Souza SE, Pinheiro ED. Haemophilic neuromyopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 600-05.
- 6 Chang CW, Shen MC. Mononeuropathy multiplex in Hemophilia: An Electrophysiologic Assessment. *Eur Neurol.* 1998; 40, 15-18.
- 7 Gaffarpour M, Sharifian R, Mehrabi F, et al. Neurologic complications in hemophilia: a study in 214 cases. *Acta Medica Iranica* 2001;39:182-84.
- 8 Saraf SK, Singh OP, Singh VP. Peripheral Nerve Complications in Hemophilia. *JAPI.* 2003; 51:167-69.
- 9 Donaldson J; Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *Journal of Orthopaedics* 2015; 12:237-41.
- 10 Panotopoulos J, Ay C, Trieb K, et al. Surgical treatment of the haemophilic pseudotumour: A single centre experience. *Int Orthop* 2012; 36:2157-62.
- 11 Zhai J, Weng X, Zhang B, et al. Surgical Treatment for Hemophilic Pseudotumor. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99: 947-53.
- 12 Rodriguez-Merchan EC. Peripheral nerve injuries in haemophilia. *Blood Transfus* 2014;12:313-18.
- 13 Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005; 11: 463-67.
- 14 Mortazavi SMJ, Gilbert RS, Gilbert MS. Cubital tunnel syndrome in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 333-38.

- 15 Fernandes JMA, Gondim FAA, Pinto VPT, Dias AMN. Prevalence of Central and Peripheral Nervous System Disorders in Hemophiliacs from the Northern Part of the State of Ceará, Brazil. Submitted abstract, PNS 2019 Annual Meeting. To be published at J Peripher Nerv Syst.
- 16 Gondim Fde A, et al. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2123-9.
- 17 GondimFde A, et al. A Case-Control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). *ArqNeuropsiquiatr* 2015; 73:119-24.
- 18 Seddons HJ, Eng. FRCS. Haemophilia as cause of lesions in the nervous system. *Brain* 1930; 53:306-10.
- 19 Douglas AS, McAlpine SG. Neurological Complications of Haemophilia and Christmas Disease. *Scot. med. J*. 1956; 1: 270-73.
- 20 Silverstein A. Neuropathy in hemophilia. *JAMA* 1964; 190(6):554-55.
- 21 Lütschg J, Vassella F. Neurological complications in hemophilia. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70(2):235-41.
- 22 Eyster ME, Gill FM, Blatt PM, et al. Central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Blood* 1978; 51: 1179-88.
- 23 Ehrmann L, Lechner K, Mamoli B, et al. Peripheral nerve lesions in haemophilia. *J Neurol*, 1981; 225(3): 175-82.
- 24 Katz SG, Nelson IW, Atkins RM, et al. Peripheral nerve lesions in hemophilia *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73(7)1016-9.
- 25 De Trezanos Pinto M, Fernandez J, Perez Bianco PR. Haemostasis 1992; 22: 259-67.
- 26 Antunes SV, Vicari P, Cavalheiro S, et al. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia* 2003; 9:573-77.
- 27 Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005; 11:452-58.
- 28 Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012; 18:39-45.
- 29 Hu Q, Zhang A, Liu AG, et al. A Retrospective Analysis of Intracranial Hemorrhage in Children with Hemophilia A. *Curr Med Sci*. 2018; 38:875-79.
- 30 Nelson Jr MD, Maeder MA, Usner D, et al. Prevalence and incidence of intracranial haemorrhage in a population of children with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5:306-12.

- 31 Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia* 2018; 24: 641-47.
- 32 Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, et al. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *Journal of Blood Medicine* 2014;5: 175-84.
- 33 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.
- 34 Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* 2011; 152:211-16.
- 35 Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017; 179:298-307.

REFERENCIAS

- AMADOR, E. V.; QUINTERO; M. P.; VILLAMARIN, F. G.; AGUILAR, C. A. Femoral nerve palsy secondary to iliopsoas hemorrhage in patients with hemophilia: Results from biceps femoral transfer. **Colombia Médica**, v.40, n.4, 432-435. 2009.
- ANTUNES, S. V.; VICARI, P.; CAVALHEIRO, S.; BORDIN, J.O. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. **Haemophilia**, v.9, p.573-577. 2003.
- BERNTORP, E.; SHAPIRO A. D. Modern haemophilia care. **Lancet**, v.379, p.1447-1456. 2012.
- BLADEN, M.; KHAIR, K.; LIESNER, R.; MAIN, E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. **Haemophilia**, v.15, p.184-192. 2010.
- BLADEN, M.; MAIN, E.; KHAIR, K.; HUBERT, N.; KOUTOUMANOU, E.; LIESNER, R. The incidence, risk and functional outcomes of intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders at one haemophilia center. **Haemophilia**, p.1-8. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Hemofilia**. 2ª edição. Brasília, 2015. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf>. Acesso em: 06 de Abril de 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias 2015**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf>. Acesso em: 18 de Março de 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopenias**. 1ª edição. Brasília, 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaquetopenias.pdf>. Acesso em: 01 de Fevereiro de 2018.
- CARVALHO, A.C. C; CASTRO, J.F.S.C. **Artropatia Hemofílica**. 2011. 30 páginas. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). Universidade do Porto de Mestrado. Porto, Portugal.
- CAVIGLIA, H. A.; GALATRO, G. **Pseudotumores em pacientes hemofílicos**. In: *Ortopedia e Fisioterapia em Hemofilia*. 1.ed. Barueri: Manole, 2013.
- CHANG, C.; SHEN, M. Mononeuropathy multiplex in Hemophilia: An Electrophysiologic Assessment. **Eur. Neurol.**, v.40, p.15-18. 1998.
- CHOUDHARY, A. K.; JHA, B. Imaging findings in spinal subarachnoid hemorrhage in patient with hemophilia A: an unusual cause for back pain. **Emerg. Radiol.**, v.18, p.173-175. 2011.
- COLLETI JÚNIOR, J.; KOGA, W.; CARVALHO, W.B. Spontaneous intracranial hemorrhage in children: report of a hemophilia patient who survive duo to a brain cyst. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.27, n.4, p.412-415. 2015.

DO MONTE, M. F.L. Perfil epidemiológico de pacientes hemofílicos atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Piauí-HEMOPI. 2016. 68 páginas. Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

DONALDSON, J.; GODDARD, N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. **Journal of Orthopaedics.**, p.1-5, 2015.

FERREIRA, A.A.; LEITE, I. C. G., BUSTAMANTE-TEIEIRA, M. T.; GUERRA, M. R. Hemophilia A in Brazil- epidemiology and treatment developments. *Journal of Blood Medicine.* v.5, p.175-184. 2014

GAFFARPOOR M.; SHARIFIAN R.; MEHRABI F.; SALEHI M. Neurologic complications in hemophilia: a study in 214 cases. **Actamedica iranica**, v. 39, n.4. 2001.

GIRARD, J.H.; RYDZ, N.; LEE, A.; GOODYEAR, M.D.; POON, M. Desmopressin in non-severe haemophilia A: Test-response and clinical outcomes in a single Canadian centre review. **Haemophilia.** v.24, p.720-725. 2018.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V.; AQUINO, P.S.; BRASIL, E.F.; CARVALHO, A.M.; SOUZA, M.H.L.P.; BRAGA, L.L.B.C.; ROLA, F.H. Clinical and Electrodiagnostic Findings in Patients with Peripheral Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis.** v.21, p.2123-2129.

GONDIM, F.A.A.; OLIVEIRA, G.R.; TELES, B.C.V.; SOUZA, M.H.L.P.; BRAGA, L.L.B.C.; MESSIAS, E.L. A Case-Control study of the prevalence of neurological diseases in inflammatory bowel disease (IBD). **Arq Neuropsiquiatr.** v.73, p.119-124. 2015.

HOFFBRAND, A.V.; MOSS, P. A. H. **Distúrbios da coagulação.** In: Fundamentos em Hematologia. 6.ed. p.315-329. Porto Alegre: Artmed, 2013.

INGRAM, G.I.C. The history of haemophilia. *Haemophilia*, v.3, p.5-15. 1997.

MANNUCCI, P.M.; MAUSER-BUNSCHOTEN, E.P. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. **Haemophilia**, v.16, p.58-66. 2010.

MORTAZAVI, J. S. M.; GILBERT, R. S., GILBERT, M. S. Cubital tunnel syndrome in patients with haemophilia. **Haemophilia**, v.16, p.333-338. 2010.

PATIROGLU, T.; OZDEMIR, M. A.; UNAL, E.; TORUN, Y. A.; COSKUN, A.; MENKU, A.; MUTLU, F.T.; KARAKUKCU, M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. **Childs Nerv Syst**, v.27, p.1963-1966. 2011.

ROCINO, A.; FRANCHINI, M.; CAPPOLA, A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. **J. Clin Med**, v.6, n.46, p.1-18, 2017.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Treatment of musculo-skeletal pain in haemophilia. **Blood Reviews**, v.32, p.116-121. 2017.

RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Peripheral nerve injuries in haemophilia. **Blood Transfus.**, v.12, p.313-318. 2014.

SARAF, S. K.; SINGH, O. P.; SINGH, V. P. Peripheral Nerve Complications in Hemophilia. **JAPI**, v.51, p.167-169. 2003.

SCHRAMM, W. The history of haemophilia – a short review. **Thrombosis Research**, v. 134, p. S4-S9, 2014.

VAN VULPEN, L. F. D.; HOLSTEIN, K.; MARTINOLI, C. **Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging**, v. 24, n. 6, p. 44-49. 2018.

VILAÇA, P. R.; CARNEIRO, J. D. A.; D'AMICO, E. B.; OKAZAKI, E. **Hemofilias**. In: Tratado de Hematologia. 1.ed p.627-635. São Paulo: Atheneu, 2013.

ZOULIM, F.; BAILLY, F.; JOHNSON, M.; KESSLER, C. Treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infections. **Haemophilia**, v. 18, p. 34-37, 2012.

ANEXO A: Parecer do CEP

CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS ACOMPANHADOS EM DOIS CENTROS DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ.

Pesquisador: JOSE MARCELINO ARAGAO FERNANDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98203018.6.0000.8152

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.979.266

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 24 de Outubro de 2018

Assinado por:
JOAO MARCOS DE MENESES E SILVA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Rodolfo Teófilo
Bairro: RODOLFO TEOFILO **CEP:** 60.431-086
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 **E-mail:** drjoaomarcosmeneses@hotmail.com

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS DA REGIÃO NORTE DO ESTADO DO CEARÁ.

DATA DA COLETA: ____/____/____ Responsável pela coleta: _____

1. CASO Nº _____

SEXO _____ IDADE _____

HEMOCENTRO: _____

2. CLASSIFICAÇÃO DA HEMOFILIA

HEMOFILIA A () HEMOFILIA B ()

LEVE () MODERADA () GRAVE ()

INIBIDOR DE FATOR VII OU IX : NEGATIVO () POSITIVO ()

SOROLOGIAS: NEGATIVA () POSITIVA () _____

3. MANIFESTAÇÃO NEUROLÓGICA

3.1. DATA DA COMPLICAÇÃO NEURÓGICA: ____/____/____

3.2. HEMORRAGIA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL:

- A) HEMATOMA SUBDURAL
- B) HEMATOMA EPIDURAL
- C) HEMORRAGIA CEREBRAL
- D) HEMORRAGIA SUBARACNÓIDE
- E) HEMORRAGIA VENTRICULAR
- F) ESPINHAL

3.2.1. ESPONTÂNEA ()

3.2.2. TRAUMÁTICA ()

3.2.3. SINAIS E SINTOMAS: CEFALIA () CRISE CONVULSIVA () REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA () DÉFICIT FOCAL ()

3.2.4. COMPLICAÇÕES TARDIAS

- A) EPILEPSIA
- B) DÉFICIT FOCAL
- C) DISFUNÇÃO COGNITIVA E/OU COMPORTAMENTAL

3.3. LESÃO DE NERVO PERIFÉRICO:

3.3.1. NERVO LESADO: _____

A) HEMOTOMA () LOCALIZAÇÃO _____

B) ARTROPAZIA () LOCALIZAÇÃO _____

APENDICE B - TABELAS DA ESTATÍSTICA I (descritiva)

Prevalência de hemofílicos com lesão de SNC.

Literatura	2.4 – 8,7%
Norte do Ceará	6.7%

Prevalência de hemofílicos com lesão de SNP.

Literatura	4.7-19%
Norte do Ceará	6.7%

Prevalência de hemofílicos com lesão neurológica (SNC + SNP).

Gaffarpoor et al. 2001	8.9%
Fernandes et al. 2019	13.3%

Localização da lesão (SNC).

Subdural	3 casos
Intracerebral	1 caso
Subaracnoide	1 caso

Localização da lesão (SNP)

Femoral	3 casos
Ulnar	1 caso
Ciático	1 caso

APENDICE C - TABELAS DA ESTATÍSTICA II (Test t ; Teste Exato de Fisher)

Media de idade (na época do evento neurológico) e comparação dos diferentes grupos.			
Tipo de lesão	SNC + SNP	SNC	SNP
Idade na época do evento, anos	23,3 ± 5,0	12,6 ± 6,4	32,5 ± 5,0
Test t	P		
SNC x SNP	0,034		

Media de idade (atual) e comparação dos diferentes grupos.				
Tipo de lesão	Controle	SNC	SNP	SNC + SNP
Idade atual, anos	21,3 ± 14,2	27,6 ± 10,4	35,8 ± 12,1	31,7 ± 11,5
Test t	P			
Controle x SNC	0,337			
Controle x SNP	0,030			
Controle x (SNC + SNP)	0,031			

Relação entre complicação neurológica e a gravidade da hemofilia.			
Hemofilia A	Grave	(Moderado + leve)	Total
Com complicação neurológica	9	1	10
Sem complicação neurológica	40	25	65
Total	49	26	75

Teste exato de Fisher: P= 0.1502

Number of ICH before and after prophylactic era			
	With ICH	Without ICH	Total
Pre prophylaxis era (1992-2011)	5	58	63
Prophylaxis era (2011-2018)	0	75	75

P:0.0181 (Fisher exact test)

ICH: intracranial hematoma

Number of PNS disorders in severe hemophiliacs in the prophylaxis era (2011-2018)			
Treatment modality	With PNS disorders	Without PNS disorders	Total
Prophylaxis ¹	0	29	29
On demand	5	15	20

P: 0.0081 (Fisher exact test)

PNS: peripheral nerve system ¹: Factor VIII 3x/week

APÊNDICE D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos desenvolvendo uma pesquisa intitulada “ESTUDO DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS DA REGIÃO NORTE DO ESTADO DO CEARÁ”. Este estudo tem por objetivo avaliar as complicações neurológicas causadas pela hemofilia. O estudo será realizado apenas com os pacientes atendidos no HEMOCE de Fortaleza e de Sobral. Você não será submetido a nenhum experimento novo, nenhum remédio ou exame será testado em você. Todos os exames que serão realizados, assim como o tratamento, são utilizados normalmente em todos os pacientes com hemofilia ou outras doenças, independente de estes pacientes estarem ou não fazendo parte deste estudo. O estudo vai apenas avaliar os seus sinais e sintomas clínicos e os resultados dos seus exames. Você não terá nenhum custo para participar deste estudo, mas poderá ter benefícios diretos ou indiretos. O seu ganho será a melhor compreensão sobre as manifestações da sua doença que poderá ajudar a evitar futuras complicações. Você estará contribuindo para uma pesquisa que busca entender melhor as complicações neurológicas nos pacientes hemofílicos e que, no futuro, isto pode servir para aperfeiçoar medidas de prevenção e também para melhorar o diagnóstico e o tratamento. Os dados dos exames, das manifestações clínicas e do tratamento, serão mantidos em sigilo, e somente utilizados para esta pesquisa. Os resultados gerais poderão ser apresentados e publicados em revistas científicas, sem sua identificação. Os riscos que você tem ao se submeter ao estudo estão relacionados algum constrangimento em ter o histórico da sua doença pesquisado e eventualmente publicado cientificamente (sem a sua identificação). Caso seja necessário você realizar um exame diagnóstico, os riscos de complicações são estatisticamente insignificantes, iguais aos de pacientes que não tem hemofilia. Antes da realização de qualquer exame, todo o procedimento a ser realizado será detalhadamente explicado e você poderá se negar a fazer o exame.

Este estudo não tem fins lucrativos.

Diante de qualquer dúvida que posteriormente você possa ter sobre este estudo o Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador José Marcelino Aragão Fernandes pelo telefone (85) 99961-9830.

Assim, gostaríamos de contar com a sua participação nesta pesquisa, contudo o senhor(a) tem liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo a qualquer momento, sem a necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha a interferir no seu atendimento médico nesta instituição.

IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL POR ESTE TRABALHO

Nome: José Marcelino Aragão Fernandes

Telefone para contato: (85) 99961-9830/ (88)3677-4623

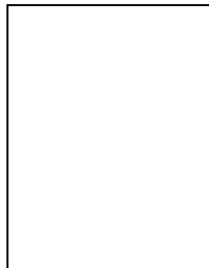
Tendo sido informado sobre a pesquisa “ESTUDO SOBRE AS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM HEMOFÍLICOS ACOMPANHADOS EM DOIS CENTROS DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ”, concordo em participar da mesma, ressaltando que estou ciente de que terei garantido os meus direitos, segundo a resolução 466/2012 do conselho nacional de saúde e ministérios da saúde.

Sobral-CE ___ de _____ de 20__

Nome: _____

Idade: ___ anos, R.G.nº _____ órgão emissor: _____

Residente e domiciliado à: _____



Participante do estudo

Pesquisador que obteve o termo

Testemunha

Este documento será impresso em duas vias, sendo uma para o pesquisador e outra para o participante.