



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

ELIZIANE SOUZA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-TERAPÊUTICO E DA RESPOSTA À
PROFILAXIA DOS PORTADORES DE HEMOFILIA A E B EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO CEARÁ

FORTALEZA

2022

ELIZIANE SOUZA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-TERAPÊUTICO E DA RESPOSTA À PROFILAXIA
DOS PORTADORES DE HEMOFILIA A E B EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO
CEARÁ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro
Gonçalves Lemes

Coorientadora: Farmacêutica Nathalia Martins
Beserra

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- N194a Nascimento, Eliziane Souza.
Avaliação do perfil clínico-terapêutico e da resposta à profilaxia dos portadores de Hemofilia A e B em um centro de referência no Ceará / Eliziane Souza Nascimento. – 2022.
56 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.
Coorientação: Prof. Nathalia Martins Beserra.
1. Hemofilia. 2. profilaxia. 3. fatores de coagulação. 4. artropatias. 5. imunotolerância. I. Título.
CDD 615
-

ELIZIANE SOUZA NASCIMENTO

AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-TERAPÊUTICO E DA RESPOSTA À PROFILAXIA
DOS PORTADORES DE HEMOFILIA A E B EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO
CEARÁ

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes

Dra. Livia Gurgel do Amaral Valente Sá

Prof. Diego Thiers Oliveira Carneiro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força em todos esses anos.

À minha mãe Marlene Souza por sempre me apoiar em tudo e ser meu suporte durante toda a minha vida e, principalmente, nesse período de graduação.

Aos meus amigos e namorado, por sempre me ajudar e dar motivação durante todos os altos e baixos ao longo da graduação.

À minha orientadora Profa. Romélia Gonçalves, que sempre me acolheu, mesmo antes de me tornar sua monitora e orientanda.

À minha coorientadora Nathalia Martins, pela grande ajuda e esforço em me explicar tudo sobre hemofilia e me guiar pelo HEMOCE.

À Giovanna que foi minha companheira do projeto sobre hemofilia desde o início e, mesmo depois de formada, continuou me ajudando.

Ao HEMOCE, por ter permitido a realização da minha pesquisa, e seus funcionários, em especial a Nádila, que foram receptivos e me auxiliaram na coleta de dados.

À equipe da iPharma jr. pelo auxílio com a análise estatística do trabalho.

Aos participantes da banca, Prof. Diego Thiers e Dra. Lívia Gurgel, pela pronta disponibilidade em participar da minha banca.

A todos os professores da graduação que me permitiram chegar até aqui.

Por fim, agradeço à Universidade Federal do Ceará, pela oportunidade de realizar este trabalho e por ser a minha casa durante todos os anos da graduação.

RESUMO

As hemofilias hereditárias tratam-se de coagulopatias crônicas de origem recessiva, caracterizadas pela ausência ou produção anormal de FVIII, na Hemofilia A, ou FIX, na Hemofilia B. A principal manifestação clínica das hemofilias são as hemorragias, mais comuns nas articulações, que se dão de forma espontânea ou em decorrência de traumas. O tratamento é por meio do protocolo de profilaxia, que consiste em fazer infusões venosas do fator deficiente, porém, há a possibilidade do surgimento de inibidores contra os fatores de coagulação, prejudicando o tratamento e sendo necessário o protocolo de imunotolerância (ITI). Diante disso, o trabalho teve como objetivo conhecer o perfil clínico-terapêutico e avaliar a resposta à profilaxia em pacientes com hemofilia A e B em acompanhamento ambulatorial no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará. Para tal, o tipo de estudo foi de coorte retrospectivo, em que foi realizada a coleta de dados a partir de prontuários médicos e dados do sistema Web Coagulopatias de pacientes que estavam em protocolo de profilaxia nos anos de 2016 a 2021. Com isso, coletou-se dados de 133 pacientes com diagnóstico de hemofilia, obtendo o perfil dos pacientes, no qual consta que 119 (89,5%) eram acometidos por hemofilia A, 124 (93,25%) apresentavam a forma grave da doença, 75 (55,6%) estavam no protocolo de profilaxia secundária, 103 (77,5%) faziam uso de Fator VIII recombinante, 112 (84,2%) realizavam a infusão 3 vezes por semana, 117 (88,0%) utilizavam dose entre 20 e 40 UI/Kg e 101 (75,9%) já estavam de 5 a 10 anos no protocolo de profilaxia. Em relação ao comprometimento articular temos que 16 (12,1%) pacientes apresentam articulação-alvo e 61 (45,9%) apresentam artropatia. Em relação ao histórico familiar 61 (45,9%) pacientes possuíam casos confirmados de hemofilia na família, as faixas etárias mais frequentes nos pacientes foram 10 a 19 anos (24,1%) e 20 a 29 anos (24,1%) e 60 (45%) pacientes eram residentes de Fortaleza, entretanto, o município com maior prevalência de hemofilia foi Guaiúba (29,06). Em relação a taxa de sangramento dos pacientes, temos que 89 (66,9%) não apresentaram hemartroses durante o ano de 2021, 117 (87,9%) pacientes não apresentam articulação-alvo e 73 (54,9%) não apresentam artropatia. Entretanto os pacientes em profilaxia terciária apresentaram uma maior taxa de sangramento média ($1,79 \pm 0,523$), maior dose média de fator infundida ($28,91 \pm 0,864$) e um maior percentual de pacientes que apresentam articulações-alvo (21,1%) e artropatia (86,8%). Por meio da correlação de Pearson foi observado que quanto maior o tempo de profilaxia, menor a dose de fator utilizada. Todos (100%) os pacientes que desenvolveram inibidores e realizaram o protocolo de ITI eram acometidos por Hemofilia A grave, 12 (92,31%) estavam no protocolo de profilaxia secundária e 11 (84,62%) obtiveram sucesso total no protocolo de ITI. Dentre estes pacientes temos que 11 (84,62%) não apresentam articulação-alvo e 12 (92,31%) não apresentam Artropatia. A presença de inibidor atual só foi identificada em 1 (7,69%) paciente, enquanto que a presença de histórico familiar de hemofilia foi vista em 3 (23,08%) dos pacientes estudados. A dose média de fator de coagulação utilizada pelos pacientes que realizaram ITI foi $24,35 \pm 1,280$, sendo inferior a dose utilizada pelos pacientes que não realizaram, que foi $28,08 \pm 0,5783$. Por meio de uma curva ROC foi possível perceber, com 67,79% de acurácia, que indivíduos que fazem uso de doses maiores de fator, podem ter necessidade do uso de ITI. Com esse estudo, foi possível avaliar o perfil clínico-terapêutico dos pacientes hemofílicos que estavam no protocolo de profilaxia, foi percebido que a profilaxia secundária foi ineficaz na prevenção de artropatias e que o protocolo de ITI possui resultados promissores a longo prazo na erradicação dos inibidores.

Palavras-chave: hemofilia; fatores de coagulação; profilaxia; artropatias; imunotolerância.

ABSTRACT

Hereditary hemophilias are chronic coagulopathies of recessive origin, characterized by the absence or abnormal production of FVIII, in Hemophilia A, or FIX, in Hemophilia B. The main clinical manifestation of hemophilia is hemorrhages, most common in the joints, which occur spontaneously or as a result of trauma. The treatment is through the prophylaxis protocol, which consists of making venous infusions of the deficient factor, however, there is the possibility of the appearance of inhibitors against the coagulation factors, impairing the treatment and requiring the immunotolerance protocol (ITI). Therefore, the objective of this study was to know the clinical-therapeutic profile and evaluate the response to prophylaxis in patients with hemophilia A and B in outpatient follow-up at the Center for Hematology and Hemotherapy of Ceará. To this end, the type of study was a retrospective cohort, in which data were collected from medical records and data from the Web Coagulopathies system of patients who were undergoing prophylaxis protocol in the years 2016 to 2021. Data from 133 patients diagnosed with hemophilia were obtained, obtaining the profile of the patients, which states that 119 (89.5%) were affected by hemophilia A, 124 (93.25%) had the severe form of the disease, 75 (55.6%) were on the secondary prophylaxis protocol, 103 (77.5%) were using recombinant Factor VIII, 112 (84.2%) were infusing the factor 3 times a week, 117 (88.0%) used a dose between 20 and 40 IU/Kg and 101 (75.9%) had already been on the prophylaxis protocol for 5 to 10 years. With regard to joint impairment, 16 (12.1%) of the patients have target joint and 61 (45.9%) have arthropathy. Regarding family history, 61 (45.9%) of the patients had confirmed cases of hemophilia in the family, the most frequent age groups in patients were 10 to 19 years (24.1%) and 20 to 29 years (24.1%) and 60 (45%) of the patients were residents of Fortaleza, however, the municipality with the highest incidence of hemophilia was Guaiúba (29.06). Regarding the bleeding rate of patients, 89 (66.9%) did not have hemarthrosis during the year 2021, 117 (87.9%) patients did not have target joint and 73 (54.9%) did not have arthropathy. However, patients on tertiary prophylaxis had a higher average bleeding rate (1.79 ± 0.523), a higher average dose of infused factor (28.91 ± 0.864) and a higher percentage of patients with target joints (21.1%) and arthropathy (86.8%). Through Pearson's correlation, it was observed that the longer the prophylaxis time, the lower the factor dose used. All (100%) of the patients who developed inhibitors and underwent the ITI protocol were affected by severe Hemophilia A, 12 (92.31%) were on the secondary prophylaxis protocol and 11 (84.62%) were completely successful in the protocol of ITI. Among these patients, 11 (84.62%) do not have target joint and 12 (92.31%) do not have arthropathy. The presence of a current inhibitor was only identified in 1 (7.69%) patient, while the presence of a family history of hemophilia was seen in 3 (23.08%) of the patients studied. The mean dose of coagulation factor used by patients who underwent ITI was 24.35 ± 1.280 , which is lower than the dose used by patients who did not, which was 28.08 ± 0.5783 . Using a ROC curve, it was possible to perceive, with 67.79% accuracy, that individuals who use higher doses of factor may need to use ITI. With this study, it was possible to evaluate the clinical-therapeutic profile of hemophiliac patients who were on the prophylaxis protocol.

Keywords: hemophilia; clotting factors; prophylaxis; arthropathies; immunotolerance

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação esquemática de como ocorre o processo de hemostasia primária e secundária.	12
Figura 2 –	Representação esquemática da hemostasia secundária baseada no modelo anterior de cascata da coagulação, retratando as vias intrínseca, extrínseca e comum da coagulação.	13
Figura 3 –	Representação esquemática do modelo celular da coagulação compreendendo as etapas de iniciação, amplificação e propagação.	15
Figura 4 –	Representação esquemática do processo de fibrinólise, incluindo seus ativadores e inibidores de acordo com seu local de ação.	16
Figura 5 –	Mecanismo de transmissão das hemofilias e localização dos genes no cromossomo X	17
Figura 6 –	Ilustração de como as hemofilias A e B se manifestam de acordo com a gravidade	19
Figura 7 –	Representação das fases de alterações articulares causadas pelas hemofilias. (A) Hemartrose; (B) Articulação-alvo; (C) Sinovite crônica; (D) Artropatia hemofílica	21
Figura 8 –	Fluxograma representando o número de hemofílicos A e B no Ceará registrados no HEMOCE que realizam o tratamento profilático.	31

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Análise da Correlação de Pearson em relação ao tempo de profilaxia realizado pelos pacientes e a dose de fator de coagulação utilizada. 37
- Gráfico 2** – Comparação entre a dose de fator de coagulação utilizada pelos pacientes que não realizaram e os que realizaram ITI. 38
- Gráfico 3** – Curva ROC associando dose de fator de coagulação administrada e a necessidade de realização de ITI. 40

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	– Esquema padrão de profilaxia adotados no SUS para o tratamento de hemofilias	25
Tabela 1	– Perfil dos pacientes hemofílicos em profilaxia atendidos no HEMOCENTRO de Fortaleza-CE.	34
Tabela 2	– Distribuição dos pacientes hemofílicos por faixa etária	35
Tabela 3	– Prevalência de hemofilia nos municípios com maiores números de casos registrados e presença de histórico familiar de hemofilia.	35
Tabela 4	– Número de pacientes que desenvolveram hemartroses, articulações-alvo e artropatias em 2021.	36
Tabela 5	– Dose, Taxa de Sangramento e Prevalência de Artropatia de acordo com o tipo de profilaxia.	37
Tabela 6	– Perfil dos pacientes hemofílicos que desenvolveram inibidores e realizaram ITI.	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CCP	Concentrado de Complexo Protrombínico
CCPa	Concentrado de Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DDAVP	Desmopressina
FI	Fator I/Fibrinogênio
FIa	Fator I ativado/Fibrina
FII	Fator II/Protrombina
FIIa	Fator II ativado/Trombina
FV	Fator V
FVa	Fator V ativado
FVII	Fator VII
FVIIa	Fator VII ativado
FVIII	Fator VIII
FVIIIa	Fator VIII ativado
FIX	Fator IX
FIXa	Fator IX ativado
FX	Fator X
FXa	Fator X ativado
ITI	Indução de Imunotolerância/ Indução de Tolerância Imunológica
PP	Profilaxia Primária
PS	Profilaxia Secundária
PT	Profilaxia Terciária
pFVIII	Fator VIII plasmático
pFIX	Fator IX plasmático
rFVIIa	Fator VII recombinante ativado
rFVIII	Fator VIII recombinante
SUS	Sistema Único de Saúde
UB	Unidades Bethesda
UI	Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 Fisiologia da Coagulação e definições atuais.....	12
1.2 Hemofilias A e B	16
<i>1.2.1 Epidemiologia das Hemofilias A e B</i>	<i>19</i>
1.2 Complicações e condições clínicas mais comuns nas hemofilias	20
1.4 Diagnóstico e tratamento convencional das Hemofilias.....	21
<i>1.4.1 Diagnóstico das hemofilias.....</i>	<i>21</i>
<i>1.4.2 Fatores de coagulação para tratamento das Hemofilias.....</i>	<i>23</i>
<i>1.4.3 Esquemas do tratamento profilático aplicados no SUS no Brasil.....</i>	<i>24</i>
1.5 Resposta clínica à profilaxia	26
2 OBJETIVO.....	29
2.1 Objetivo Geral.....	29
2.2 Objetivos Específicos.....	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Tipo de estudo	30
3.2 Local do estudo	30
3.3 População e amostra.....	30
3.4 Coleta de dados	31
3.5 Variáveis do estudo.....	31
3.6 Análise Estatística.....	32
3.7 Aspectos éticos.....	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Perfil dos pacientes hemofílicos A e B em profilaxia com o fator deficiente.....	34
4.2 Resposta clínica dos pacientes à profilaxia.....	36
4.3 Associação do perfil dos pacientes que realizaram ITI com resposta à profilaxia	38
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO.....	44
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
ANEXO 1.....	52

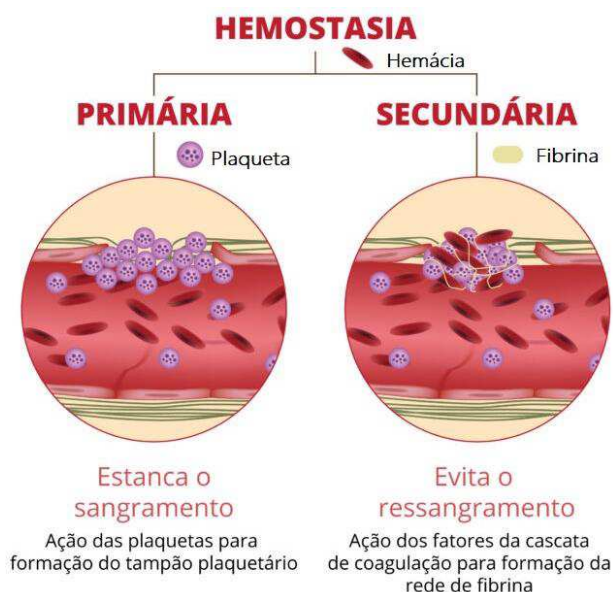
1 INTRODUÇÃO

1.1 Fisiologia da Coagulação e definições atuais

A hemostasia é um sistema complexo que tem como principais funções a manutenção do sangue em estado fluido, permitindo a circulação nos vasos sanguíneos, e evitar a saída de sangue do espaço intravascular através de uma lesão vascular. Esta última, ocorre por meio da formação de uma rede de fibrina que contribui, também, para reparar a parede do vaso e quando o sangramento é contido e a rede de fibrina não for mais necessária, este mesmo sistema irá eliminá-la através do processo de fibrinólise (GRIMALDO-GÓMEZ, 2017).

É denominada hemostasia primária o processo que se inicia alguns segundos após ocorrer uma lesão vascular, por meio da interação entre as plaquetas e a parede vascular, levando à vasoconstrição local, que desvia o sangue da área lesionada, adesão de plaquetas à parede do vaso lesionado e interação com outras plaquetas, formando a base do tampão plaquetário inicial. Além disso, as plaquetas participam da ativação do sistema de coagulação, fornecendo a superfície para a formação de complexos enzimáticos envolvidos nessa fase da coagulação. Após a adesão inicial das plaquetas no local da lesão, inicia-se a hemostasia secundária, que é a fase em que as proteínas e/ou fatores de coagulação interagem, são ativados e levam a formação da rede de fibrina, uma malha que reforça o tampão plaquetário inicial, formando um coágulo (Figura 1) (BERNDT; METHAROM; ANDREWS, 2014).

Figura 1 – Representação esquemática de como ocorre o processo de hemostasia primária e secundária.

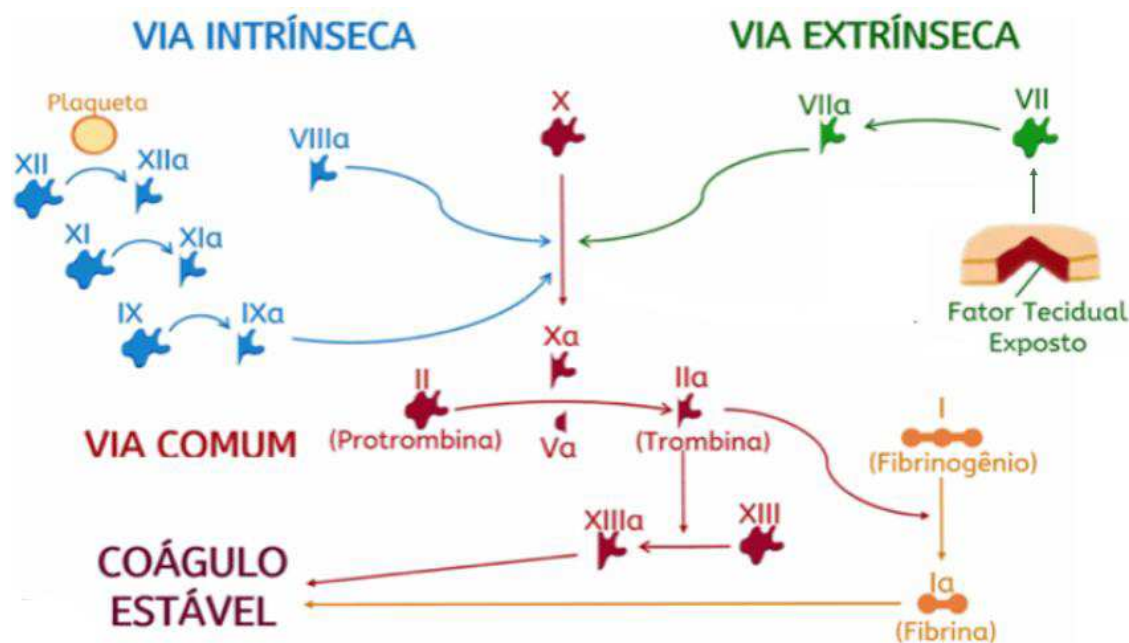


Fonte: <https://kasvi.com.br/analise-da-hemostasia/> (2019).

Anteriormente ao atual modelo de cascata da coagulação, este processo era dividido em vias, sendo elas extrínseca e intrínseca, que culminavam na ativação do fator X (FX), chegando na via comum, onde ocorria a formação da fibrina que estabilizava o tampão plaquetário (FRANCO, 2001; FERREIRA et al., 2010).

A via extrínseca era assim denominada por que no seu processo de ativação era necessário fatores extravasculares. Nesta, o fator tecidual (FT), que ficava localizado na parede do vaso sanguíneo, era exposto no leito vascular e interagia diretamente com o fator VII (FVII) que ativava diretamente o FX. Na via intrínseca o processo de coagulação ocorria através da interação de fatores intravasculares, iniciando com a ativação do fator XII (FXII) por contato com uma superfície carregada negativamente, colágeno subendotelial ou por meio da pequena quantidade de trombina gerada pela via extrínseca e requeria ainda a presença de outros componentes do plasma, como pré-caliceína e cininogênio. Após ativado, o FXII ativava o fator XI (FXI), que, por sua vez, ativava o fator IX (FIX). O FIX ativado, na presença de fator VIII (FVIII), ativava o FX da coagulação. A partir de então iniciava-se a via comum, onde ocorria a conversão de protrombina em trombina, que por sua vez convertia fibrinogênio em fibrina, estabilizando o tampão plaquetário (Figura 2) (FRANCO, 2001; LANGER; WOLOSKE, 2006; FERREIRA et al., 2010).

Figura 2 – Representação esquemática da hemostasia secundária baseada no modelo anterior de cascata da coagulação, retratando as vias intrínseca, extrínseca e comum da coagulação.

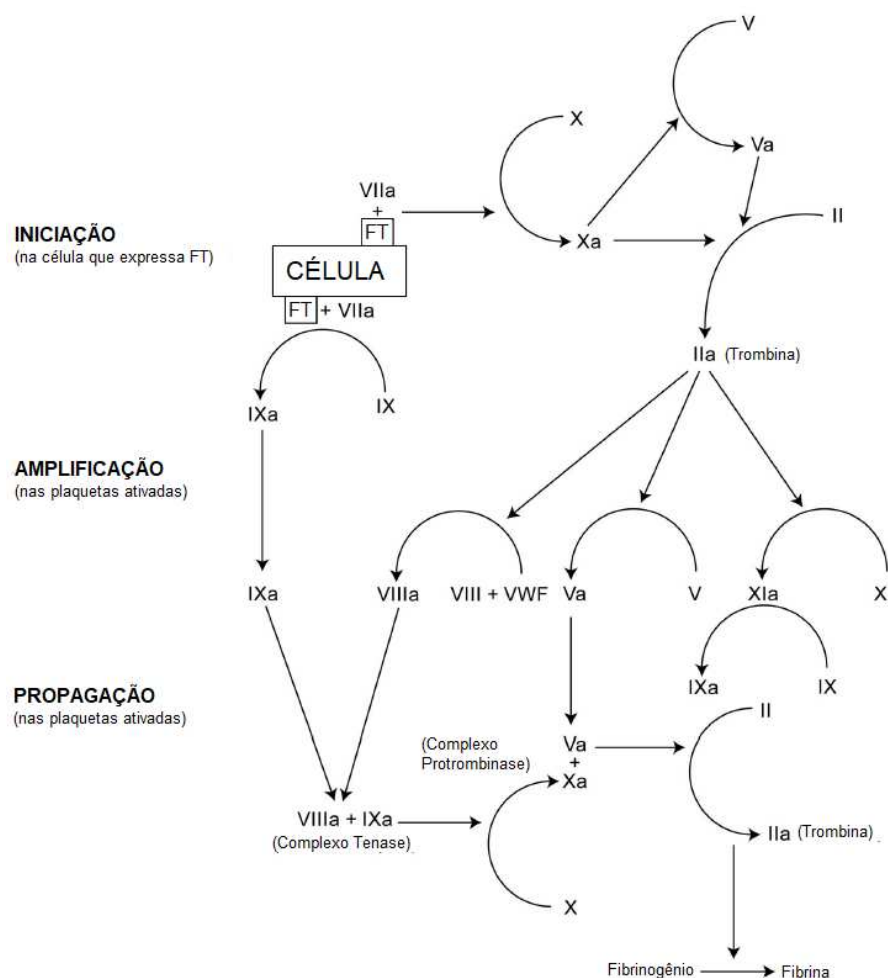


Fonte: Adaptado de Grupo WeMEDS (2019).

No contexto atual, o modelo de coagulação aceito é baseado em superfícies celulares e dividido nas fases de iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA et al., 2010; ANDRADE et al., 2014). Na fase de iniciação, após a lesão vascular, ocorre a exposição de FT pelas células endoteliais, promovendo a agregação plaquetária no sítio da lesão. Esta agregação plaquetária, faz com que o FVII circulante seja ativado, se tornando FVIIa, este promove a ativação do FIX e de uma pequena quantidade de FX. O fator X ativado (FXa) ativa o fator V (FV) e pequenas quantidades de fator II (FII/protrombina), o que dará seguimento à coagulação por meio da fase de amplificação. Na fase de amplificação, o fator II ativado (FIIa/trombina) promove a dissociação do fator VIII (FVIII) do Fator de von Willebrand (FvW), assim como sua ativação, juntamente com a ativação de fator XI (FXI) e FV (Figura 3) (ANDREW; VINE, 2009; FERREIRA et al., 2010).

Na fase de propagação, onde o fator IX ativado (FIXa) se liga ao fator VIII ativado (FVIIIa), formando o complexo tenase que ativa uma maior quantidade de FX que se liga ao fator V ativado (FVa), formando o complexo protrombinase que converte o protrombina em trombina que converte o fator I (FI/fibrinogênio) em fator I ativado (FIa/fibrina), estabilizando o tampão plaquetário. Em seguida, inicia-se a fase de finalização, onde os componentes sanguíneos com ação anticoagulante, como plasminogênio, antitrombina III e proteína C, que regulam a expansão da rede de fibrina e dissolvem o tampão excedente, impedindo a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (Figura 3) (ANDREW; VINE, 2009; ANDRADE et al., 2014).

Figura 3 - Representação esquemática do modelo celular da coagulação compreendendo as etapas de iniciação, amplificação e propagação

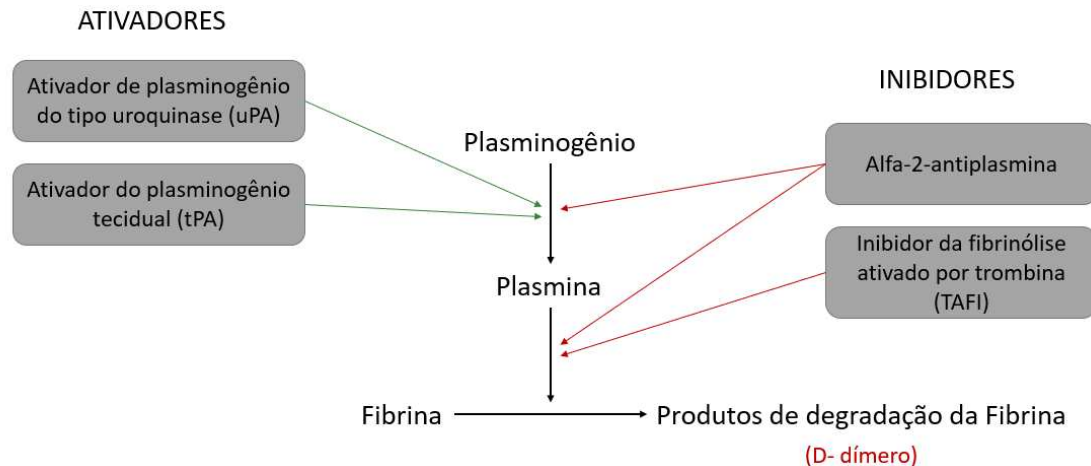


Fonte: Adaptado de ANDREW; VINE (2009).

Essa regulação é denominada fibrinólise, que consiste na conversão do plasminogênio circulante em sua forma ativa, plasmina, por meio de duas enzimas denominadas ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (uPA). A plasmina tem capacidade de degradar a fibrina, transformando-a em produtos de degradação que contêm resíduos de lisina e arginina que são os sítios de ligação do tPA e do plasminogênio, sendo responsáveis pela amplificação da fibrinólise e contenção do coágulo. Entretanto, para evitar que a fibrinólise se intensifique e o sangramento retorne, existe um sistema de inibição da fibrinólise, formado por inibidores da ativação de plasminogênio (PAIs), sendo a alfa-2-antiplasmina o principal deste grupo, e, recentemente, foi identificado o inibidor

da fibrinólise ativado por trombina (TAFI), que age removendo os resíduos de lisina dos produtos de degradação da fibrina, suprimindo a amplificação do processo de fibrinólise (Figura 4) (FRANCO, 2001; GRIMALDO-GÓMEZ, 2017).

Figura 4 – Representação esquemática do processo de fibrinólise, incluindo seus ativadores e inibidores de acordo com seu local de ação.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

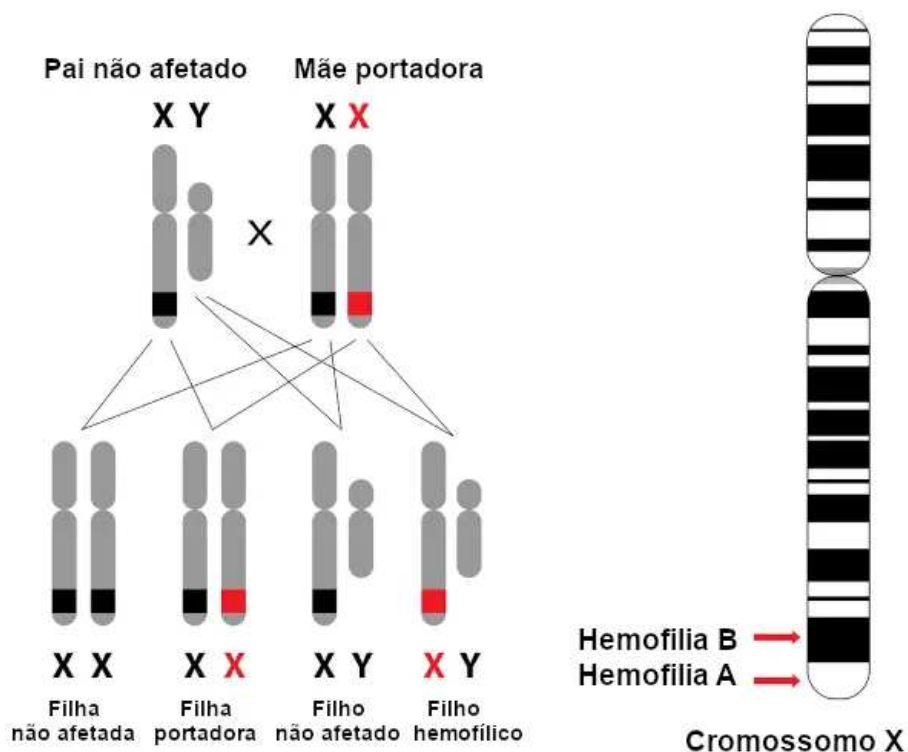
Algumas alterações genéticas, clínicas e condições patológicas levam a distúrbios da coagulação e hemostasia, denominados coagulopatias, que são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência ou anormalidade de um ou mais fatores de coagulação, podendo ser hereditárias ou adquiridas. Dentre as coagulopatias hereditárias, as mais prevalentes são as hemofilias A e B e a Doença de von Willebrand (DvW). No Brasil, em 2019 a prevalência de pacientes com Hemofilia foi considerada maior à DvW, correspondendo a 46,3% e 33,8%, respectivamente (ANDRADE et al., 2014; BRASIL, 2020).

1.2 Hemofilias A e B

As hemofilias hereditárias tratam-se de coagulopatias crônicas de origem recessiva, afetando em sua maioria indivíduos do sexo masculino, cuja transmissão ocorre através das mães portadoras de mutações no braço longo do cromossomo X, onde os genes responsáveis pela codificação do FVIII e FIX estão localizados, desta forma uma portadora do gene modificado tem 50% de chance de transmiti-lo a seus filhos (Figura 5). Dentre estas mutações estão incluídas as substituições, deleções, inversões e inserções em diversas regiões do gene, levando à redução ou ausência de função dos fatores mencionados acima. Nesses indivíduos, ocorre a ausência ou a produção anormal de FVIII, na Hemofilia A (HA) ou FIX, Hemofilia B (HB). A principal manifestação clínica das hemofilias são as hemorragias, mais comuns nas

articulações, que se dão de forma espontânea ou em decorrência de traumas (NUNES et al., 2009; PIO et al., 2009; BRASIL, 2015).

Figura 5 – Representação do mecanismo genético de transmissão das hemofilias a partir de uma mãe portadora do gene modificado e representação esquemática da localização dos genes responsáveis pela produção dos Fatores VIII e IX da coagulação.



Fonte: <https://www.todamateria.com.br/introducao-a-genetica/>.

A HA é um distúrbio hemorrágico congênito de origem recessiva que causa a deficiência ou ausência de produção de FVIII, que é uma glicoproteína produzida no fígado, sendo esta importante no processo de coagulação. Na circulação, este fator se liga de forma não covalente com o Fator de von Willebrand (FvW), formando um complexo que protege o FVIII da degradação proteolítica e auxilia no transporte até o local de ação para exercer sua função no processo de hemostasia (COSTA, 2015).

A fisiopatologia da HA ocorre pela deficiência de FVIII, que se dá devido a mutações no gene responsável pela codificação deste fator, que está localizado na extremidade do braço longo do cromossomo X, na porção Xq28. Este gene apresenta 26 éxons (região codificadora) e 25 íntrons (região não codificadora). Algumas mutações são mais comumente encontradas nos casos graves de HA, estando incluídas as inversões do íntron 1 e do íntron 22 (PIO et al., 2009).

A presença de mutações em diversas regiões do gene do FVIII pode gerar alterações na conformação da proteína do FVIII, podendo comprometer a interação entre seus domínios, com outras moléculas e cofatores, como FvW, FIXa, FXa e fosfolípidios de membrana, o que leva a redução da atividade do FVIII e pode estar relacionado ao desenvolvimento de formas leves e moderadas da HA (ROSSET, 2013).

Assim como a HA, a HB trata-se de um distúrbio hemorrágico congênito de origem recessiva que ocorre pela ausência ou produção ineficiente do FIX da coagulação. O FIX faz parte do grupo de glicoproteínas dependentes da vitamina K, sendo sintetizada pelo fígado e muito importante no processo de coagulação sanguínea. Ao ser liberado dos hepatócitos, uma parte do FIX fica circulante no sangue e outra parte fica distribuída nos compartimentos extravasculares, ligado ao colágeno tipo IV, que é um dos principais constituintes da membrana subendotelial (SIDONIO JR; MALEC, 2021).

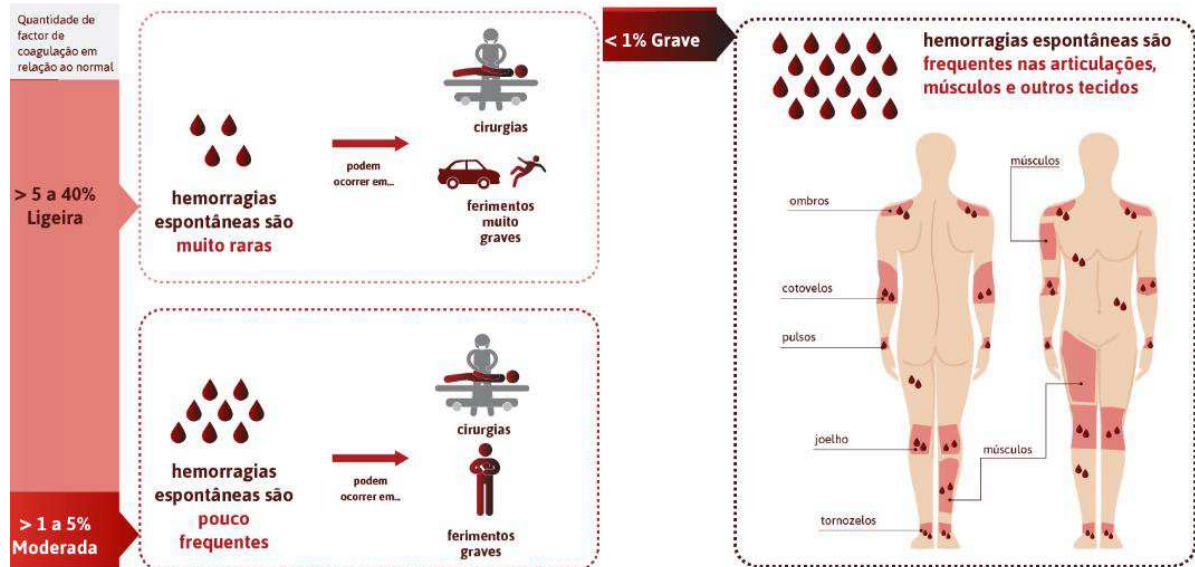
A particularidade da HB, é a existência do subtipo denominado Hemofilia de Leyden, onde o paciente apresenta a forma grave da doença ao nascimento e/ou na infância, passando a ter uma maior produção de FIX na adolescência e idade adulta, chegando a 30% de FIX circulante e redução significativa dos sintomas, podendo tornar-se assintomática. Esta forma de HB ocorre devido a uma mutação na região promotora do gene do FIX, que impede a produção deste fator. Entretanto, por ser uma região estimulada por hormônios androgênicos, passa a produzir níveis satisfatórios de FIX após a puberdade, onde ocorre o aumento destes hormônios no organismo (RADIC, 2010; SIDONIO JR; MALEC, 2021).

A fisiopatologia da HB ocorre pela deficiência de FIX, que se dá devido a mutações no gene responsável pela codificação deste fator, que está localizado na extremidade do braço longo do cromossomo X, na porção Xq27.1. As mutações comumente encontradas nos casos graves de HB são as mutações denominadas *missense*, principalmente as localizadas nos domínios SP, Gla e EGF 1 e EGF 2 da molécula de FIX, correspondendo a cerca de 11% das mutações pontuais que ocorrem no gene do FIX, causando HB grave e aumentando o risco de desenvolvimento de inibidores (RADIC, 2010; GOODEVE, 2015).

A gravidade dos casos é classificada por meio da quantificação dos fatores VIII e IX, sendo divididos em grave (< 1% do nível normal), moderado (1 – 5% do nível normal) e leve (5 – 40% do nível normal). Quanto menor a concentração dos fatores de coagulação, mais frequentes são os sangramentos espontâneos, nos casos graves ocorre de forma frequente e

prolongada, enquanto que nos casos leves os sangramentos prolongados só ocorrem após traumas maiores ou procedimentos cirúrgicos (Figura 6) (BRASIL, 2015; VILLELA, 2019).

Figura 6 - Ilustração de como as hemofilias A e B se manifestam de acordo com a gravidade, que é definida pelo percentual de fator de coagulação produzido pelo paciente em relação a concentração normal de fator.



Fonte: Unidos pela Hemofilia (2019).

1.2.1 Epidemiologia das Hemofilias A e B

Por se tratar de uma condição hereditária, a grande maioria dos pacientes apresentam histórico familiar de hemofilia. Entretanto, cerca de 30% destes pacientes acabam por desenvolver esta condição a partir de uma nova mutação no gene codificador do FVIII ou FIX, apresentando hemofilia ao nascimento, mesmo sem a mãe ser portadora do gene modificado (COSTA, 2015).

A prevalência da HA é cerca de 1:5.000 homens nascidos em todo o mundo e corresponde a cerca de 85% dos casos de Hemofilia, enquanto que a prevalência da HB é cerca de 1:30.000 homens nascidos em todo o mundo e corresponde a apenas 15 a 20% dos casos de Hemofilia (CASTAMAN; MARTINO, 2019).

Em 2017, dos 158,2 mil pacientes com HA no mundo, cerca de 10,4 mil estavam no Brasil, que assumiu a quarta posição em relação a prevalência de HA. Em relação ao número de hemofílicos B, no Brasil, foram notificados cerca de 2 mil casos, assumindo a terceira posição mundial em relação a prevalência de HB (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2018).

Segundo dados preliminares do Ministério da Saúde obtidos por meio do sistema “Hemovida - Web Coagulopatias”, em 2019, dentre os estados do Nordeste, o Ceará era o terceiro estado com maior número de casos de HA, tendo 521 pacientes, correspondendo à 4,81% dos casos em todo o Brasil e uma prevalência de 1,2:10.000 homens, em relação a HB eram 54 pacientes, correspondendo à 2,52% dos hemofílicos B em todo o país (BRASIL, 2020).

No Ceará, cerca de 37,24% dos pacientes com HA apresentavam a forma grave da doença, 19,58% a forma moderada e os outros 43,18% a forma leve da hemofilia. Em relação a gravidade da HB, em 2019 tínhamos cerca de 29,63% dos pacientes com a forma grave, 22,22% a forma moderada e os outros 48,15% apresentavam hemofilia leve (COLOMBO; ZANUSSO JUNIOR, 2013; BRASIL, 2020).

Em média, 80% dos pacientes com hemofilia grave já teve pelo menos uma hemartrose antes dos 2 anos de idade, afetando principalmente as articulações de cotovelos, tornozelos e joelhos, que representa cerca de 50% destes eventos, que podem ocorrer de 15 a 35 vezes ao ano. A frequência dos sangramentos está diretamente relacionada com o nível e funcionalidade do fator de coagulação deficiente no plasma (PIO, 2010; SRIVASTAVA et al., 2020).

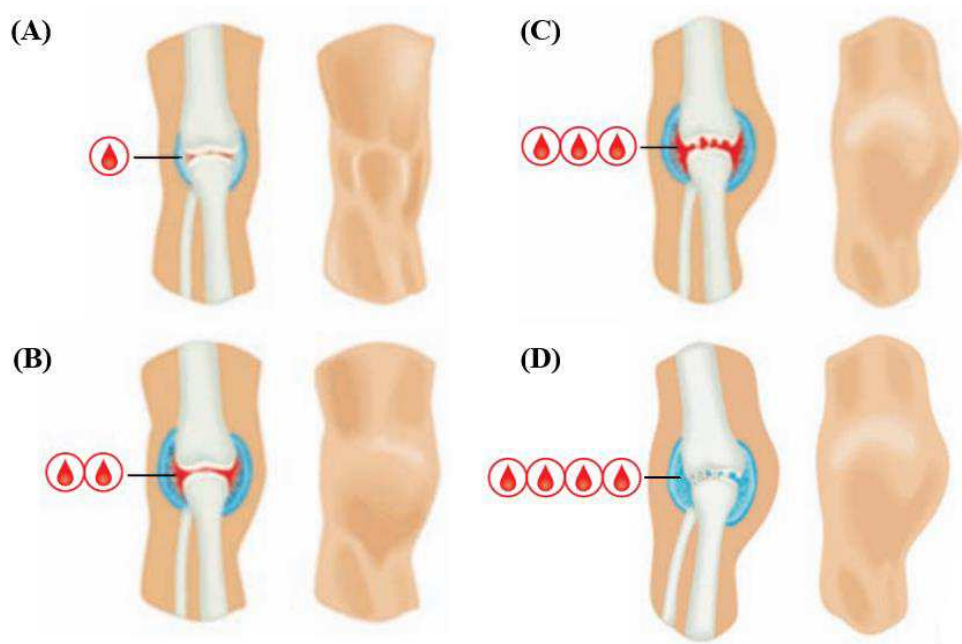
1.2 Complicações e condições clínicas mais comuns nas hemofilias

A recorrência de hemartroses é comum em pacientes hemofílicos que apresentam a forma grave da doença e que não realizam a profilaxia de forma adequada, quando estas hemartroses ocorrem 3 ou mais vezes na mesma articulação em um período de 6 meses, elas passam a ser denominadas de articulações-alvo, sendo mais comum nos tornozelos, joelhos e cotovelos. A ocorrência de um sangramento leva à inflamação articular, deixando a articulação afetada mais susceptível a ocorrência de novos sangramentos, levando a lesões articulares progressivas, por conta do acúmulo de sangue, sobretudo de ferro, na cavidade articular e consequente inflamação causada por esse acúmulo (Figura 7) (VAN VULPEN et al., 2015; ABRAPHEM, 2019).

Essa inflamação recorrente pode levar ao desenvolvimento de complicações articulares graves, como a sinovite crônica, que é a inflamação e/ou proliferação da membrana sinovial, e artropatia hemofílica, sendo assim denominada a rigidez articular que leva à perda de movimento e deformidades osteoarticulares, estas alterações são diagnosticadas por meio de exames de imagem como ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM). Tanto a sinovite crônica quanto a artropatia hemofílica levam a limitações de movimentos articulares e a

ocorrência de dor crônica, que pode ser tratada por meio de analgésicos e, em casos graves, fisioterapia e exercícios, que ajudam na reabsorção do sangue e alívio da dor (Figura 7) (VAN VULPEN; HOLSTEIN; MARTINOLI, 2018; ABRAPHEM, 2019).

Figura 7 - Representação das fases de alterações articulares causadas pelas hemofilias. **(A)** Hemartrose, que é a ocorrência de hemorragia intra-articular; **(B)** Articulação-alvo, que é a ocorrência de três ou mais hemartroses em uma mesma articulação num período de seis meses; **(C)** Sinovite crônica, que é a inflamação crônica da membrana sinovial de uma articulação; **(D)** Artropatia hemofílica, que é a degeneração articular causada pelas hemartroses e inflamação recorrentes.



Fonte: Adaptado de WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2005.

Além das manifestações já citadas, também podem ocorrer hematúria, que é a eliminação de sangue na urina, hemorragias em órgãos internos, sendo de difícil diagnóstico, e no sistema nervoso central (SNC), que é a principal causa de óbito dos pacientes hemofílicos, sobretudo os pacientes pediátricos com a forma grave da doença (PIO, 2010; SRIVASTAVA et al., 2020).

1.4 Diagnóstico e tratamento convencional das Hemofilias

1.4.1 Diagnóstico das hemofilias

O diagnóstico dos pacientes com Hemofilia é clínico-laboratorial, onde é avaliado a presença de outros casos de Hemofilia na família e o histórico de sangramentos espontâneos e os exames laboratoriais solicitados para triagem, englobando diversos exames que avaliam a hemostasia do paciente. Como diagnóstico diferencial, deve-se dosar a atividade de FVIII e

FIX, para determinar o tipo de hemofilia. Se houver resultado de atividade diminuída do FVIII, deve-se dosar também a concentração plasmática do Fator von Willebrand, pois a ausência deste prejudica o transporte do FVIII, podendo gerar resultado falso positivo para HA (COLOMBO; ZANUSSO JUNIOR, 2013).

Inicialmente, são realizados testes de triagem da hemostasia, incluindo os exames de contagem de plaquetas, tempo de sangramento (TS), tempo de coagulação (TC), tempo de trombina (TT), tempo de atividade de protrombina (TAP), assim como a relação normatizada internacional (RNI), e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). A contagem de plaquetas e os testes de TS, TT, TAP e RNI, geralmente apresentam-se dentro da normalidade, o TC pode estar normal ou prolongado e TTPa apresenta-se prolongado. No entanto, os testes TAP e TTPa são os mais específicos em relação à avaliação dos fatores de coagulação, pois avaliam a via extrínseca, intrínseca e comum da coagulação, sendo os mais indicados para direcionar a investigação laboratorial das coagulopatias (COLOMBO; ZANUSSO JUNIOR, 2013; BRASIL, 2016).

O TAP é realizado por meio da adição de tromboplastina tecidual, denominada de Fator III (FIII), e cálcio na amostra de plasma do paciente, o resultado é obtido a partir da determinação do tempo de formação do coágulo de fibrina. Este teste avalia as alterações ocorridas principalmente nos fatores V, VII e X, que são vitamina K dependentes (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; BRASIL, 2016).

Em relação ao TTPa, é realizado por meio da adição de um agonista, tais como caolim ou cefalina. Estes reagentes simulam a presença de fosfolipídios de membrana plaquetária, seguido da adição de cloreto de cálcio (CaCl_2). O resultado é obtido a partir da determinação do tempo de coagulação plasmática contado a partir da adição do CaCl_2 , este teste é sensível a variações principalmente nos fatores de coagulação da via intrínseca, incluindo os fatores XII, XI, IX e VII, e da via comum, incluindo os fatores X, V, II e fibrinogênio. Considerando que a ativação do FX depende do FVIII, é possível avaliar a sua atividade também (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013; CHIUSO; FERRARI; SANTOS, 2005).

Quando ocorre o prolongamento do TTPa, é realizado o teste da mistura (TM) para identificar se o prolongamento é por deficiência de fatores de coagulação ou pela presença de inibidores contra estes, para realiza-lo é feita a mistura do plasma do paciente com um *pool* de plasma normal, em iguais quantidades e é realizada uma nova dosagem do TTPa. Se houver a correção do TTPa, deve-se avaliar a atividade dos fatores relacionados a este, no caso das

Hemofilias A e B, deve-se dosar os FVIII e FIX. Entretanto, se após a mistura não ocorrer a correção do TTPa, é sugestivo da presença de fator antifosfolipídico ou de inibidores dos fatores de coagulação, sendo necessário um exame específico para determinar a presença e nível do inibidor (BRASIL, 2015; BRASIL, 2016).

Posteriormente, é realizada a dosagem dos níveis dos fatores de coagulação, principalmente FVIII e FIX, para classificar a hemofilia em leve, moderada ou grave. Os níveis podem ser determinados por dois tipos de teste, coagulométrico ou cromogênico, sendo este último mais indicado pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (SITH) para diagnóstico da HA, pois é mais específico para a determinação do FVIII. Entretanto, o teste mais empregado na rotina laboratorial é o coagulométrico, por ser o método de menor custo (BRASIL, 2016).

1.4.2 Fatores de coagulação para tratamento das Hemofilias

Antes do surgimento dos atuais fatores de coagulação empregados no tratamento das hemofilias, a terapia era realizada por meio da infusão de crioprecipitado sob demanda. Entretanto, uma das complicações mais frequentes durante o tratamento das hemofilias eram as transmissões virais, principalmente por HIV e HCV, que se davam por meio da utilização de crioprecipitados contaminados. Atualmente, no processamento dos hemoderivados, como os fatores de coagulação de origem plasmática, é realizada a inativação viral. E com a incorporação de fatores recombinantes no tratamento, além de um controle de qualidade eficaz, podemos dizer que a transmissão viral teve sua frequência drasticamente reduzida. Entretanto, ainda é possível que existam pacientes com sorologia positiva para HIV, HCV e HBV, principalmente os que estão em tratamento a mais tempo, por conta de contaminações anteriores ao esquema de profilaxia atual (BRASIL, 2015; MANNUCCI, 2018).

No contexto atual, o tratamento empregado no Sistema Único de Saúde (SUS) se dá por reposição dos fatores de coagulação plasmáticos (derivados de plasma) ou recombinantes. Os Fatores VIII e IX plasmáticos (pFVIII ou pFIX) são obtidos a partir do fracionamento industrial do sangue proveniente de doações, onde o plasma é fracionado e submetido a processos de inativação viral e posterior purificação que pode ser feita por meio de técnicas de cromatografia de exclusão, troca iônica ou de imunoafinidade, estes fatores podem ser estratificados em gerações de acordo com o grau de pureza do produto (MARTINS, 2014). Os de primeira geração apresentam pureza intermediária (6 a 10 UI/mg de fator), os de segunda geração apresentam alta pureza (50 a 150 UI/mg de fator) e os de terceira geração

apresentam ultra-alta pureza, tendo concentrações iguais s dos fatores de coagulação recombinantes, por volta de 3000 UI/mg de fator (MARTINS, 2014 BRASIL, 2015).

O Fator VIII recombinante (rFVIII) é obtido a partir de biologia molecular por meio da tecnologia de DNA recombinante onde o gene de interesse é transferido para células de mamíferos para que produzam grande quantidade de FVIII que posteriormente será extraído e purificado, sendo estratificados por gerações de acordo com a presença de insumos biológicos no produto final (MARTINS, 2014 BRASIL, 2015). Os fatores recombinantes de primeira geração são adicionados de albumina humana para estabilização do produto, os de segunda geração não há adição de albumina humana, sendo estabilizado com um açúcar, como a sacarose, entretanto pode haver insumos biológicos durante o processo de produção. Já os de terceira geração são isentos de insumos biológicos tanto na produção como no produto final. Embora já aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) em setembro de 2021, o rFVIII de quarta geração ainda não está sendo utilizado para profilaxia no SUS. Entretanto, este produto traz um rFVIII de meia-vida estendida e, portanto, sendo necessárias menos infusões pelo paciente para profilaxia e controle dos sangramentos provenientes da hemofilia (BRASIL, 2015; CONITEC, 2021).

1.4.3 Esquemas do tratamento profilático aplicados no SUS no Brasil

Antes da implementação dos protocolos de profilaxia, o tratamento da hemofilia, mesmo a forma grave, era realizado por demanda, conforme o Manual de Tratamento das Coagulopatias Hereditárias, publicado em 2006 pelo Ministério da Saúde. Entretanto, com a publicação da Deliberação nº 40/2011 da CITEC, a partir de dezembro de 2011, foi estabelecido o primeiro protocolo de profilaxia primária (PP) com o objetivo de reduzir a ocorrência de episódios hemorrágicos. Em 2012 foi feita a ampliação da profilaxia, sendo implementada a profilaxia secundária (PS) por meio do Ofício Circular nº 080/2012 da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006; SILINGOWSCHI, 2015). Posteriormente, foi publicada a Portaria Nº 364/2014, que revisou os protocolos de profilaxia e que atualmente regulamenta todo o tratamento profilático dos pacientes hemofílicos A e B, incluindo a Profilaxia Primária, Secundária e Terciária (SILINGOWSCHI, 2015).

Baseado na Portaria Nº 364/2014 foi publicado o Manual de Hemofilia 2ed. (2015), que descreve os tratamentos da hemofilia, podendo ser por demanda, que consiste em repor os níveis dos fatores de coagulação após um episódio traumático, a fim de evitar hemorragias ou contê-las, ou profilático, tendo como objetivo prevenir a ocorrência de sangramentos, evitando

complicações musculoesqueléticas, sendo classificada em profilaxia primária (PP), profilaxia secundária (PS), que pode ser de curta ou longa duração, e profilaxia terciária (PT). Existem esquemas posológicos já estabelecidos de acordo com o tipo e gravidade da hemofilia, entretanto, esta dose pode ser aumentada em 5UI/Kg caso os eventos hemorrágicos continuem ocorrendo mesmo com o tratamento utilizando a dose usual. A dose usual é representada na figura abaixo. (BRASIL, 2015).

Quadro 1 – Esquema padrão de profilaxia adotados no SUS para o tratamento de hemofilias.

Tipo de Hemofilia	Dose (UI/Kg)	Gravidade	Frequência
Hemofilia A	15 – 20 UI/Kg	Grave	3X/SEMANA
		Moderada	2X/SEMANA
Hemofilia B	30 – 40 UI/Kg	Grave	2X/SEMANA
		Moderada	1X/SEMANA

Fonte: Desenvolvido a partir de informações contidas em BRASIL, 2015.

A PP é feita em crianças de até 3 anos de idade, sendo iniciada antes da segunda hemartrose ou hematoma grave e de alterações articulares evidentes, que são avaliados por meio de exame físico e de imagem. Estudos reportam que a PP prolonga a saúde articular dos pacientes e que ao atingir os 18 anos de idade, cerca de 85% dos mesmos apresentam articulações não comprometidas ao exame físico (FISHER; LJUNG, 2016). Sendo esta, a terapia mais recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia (FMH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pois garante uma maior integridade física e psicossocial dos pacientes, evitando a ocorrência de alterações articulares e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (BRASIL, 2015; SRIVASTAVA et al., 2020).

Em relação a PS, esta é recomendada para qualquer paciente acima de 3 anos ou que já tenha ocorrido a segunda hemartrose e com alterações articulares leves. Tem como objetivo prevenir a ocorrência de hemartroses e retardar a progressão do comprometimento articular e desenvolvimento de artropatia. Pode ser classificada em de curto prazo e de longo prazo, sendo a de curto prazo empregada por um período determinado para contenção ou prevenção de sangramento como, por exemplo, no período perioperatório, enquanto que a de longo prazo é aplicada por períodos maiores que 45 semanas ao ano, visando a manutenção de níveis desejáveis do fator deficiente e prevenção da ocorrência de hemartroses e hematomas. Existe também a PT que é iniciada após constatação de alterações articulares, como a artropatia (HAY, 2007; BRASIL, 2015; HAZENDONK, 2016).

1.5 Resposta clínica à profilaxia

O tratamento profilático da hemofilia com reposição do fator deficiente é essencial para a qualidade de vida desses pacientes. No Brasil, o tratamento de primeira linha disponibilizado atualmente pelo SUS para os pacientes graves, é a profilaxia com reposição do fator deficiente. Por se tratar de uma doença genética que ainda não possui cura, o tratamento profilático aplicado aos pacientes hemofílicos é feito de maneira contínua, com o objetivo de evitar a ocorrência de eventos hemorrágicos espontâneos e manter níveis desejados dos fatores de coagulação no organismo, evitando complicações musculoesqueléticas ou o agravamento das mesmas, quando já estabelecidas (HAY, 2007; GRINGERI, et al., 2012; FISCHER; LJUNG, 2016).

A maneira ideal de avaliar a resposta clínica do paciente à profilaxia é realizando exames laboratoriais para dosagem de FVIII ou FIX circulante, que deve estar acima de 40% em relação ao valor normal. Entretanto, uma maneira indireta de avaliação da profilaxia, é por meio da determinação da taxa de sangramento, que é o número de episódios hemorrágicos ao longo de um ano, sejam eles hemartroses, hematomas ou hemorragias, sendo considerada como taxa zero de sangramentos ao ano a ausência destes sangramentos. Desta forma, pode-se avaliar se a profilaxia está sendo eficaz ou se é necessário realizar o ajuste de dose para controlar os sangramentos e evitar intercorrências clínicas graves relacionadas a hemofilia (BRASIL, 2016; PÉREZ-ROBLES et al., 2016).

Um dos principais fatores que levam a redução da eficácia do tratamento profilático, além da baixa adesão, é o desenvolvimento de inibidores do fator de coagulação infundido, que se dá através de uma resposta imunológica, comprometendo a eficácia do tratamento e tornando-o mais dispendioso e prolongado, devido ao aumento progressivo das doses de reposição. Ocorre principalmente na HA, onde alguns pacientes passam a produzir anti-FVIII, devido a administração repetida dessa proteína exógena, o desenvolvimento destes inibidores causa a perda a função do FVIII infundido, fazendo com que a hemorragia se prolongue mesmo com a administração do FVIII na dose e frequência adequadas (CHAVES; RODRIGUES, 2009; BRASIL, 2015)

O desenvolvimento de anti-FVIII ocorre em cerca de 25% dos pacientes hemofílicos graves e em 5 a 15% nos demais pacientes tratados com FVIII, estando, portanto, diretamente relacionado a gravidade da hemofilia. Pacientes com a forma grave da doença apresentam uma maior prevalência na produção destes anticorpos, pois necessitam de altas

doses e maior frequência de infusão de fator para manter os níveis desejados e prevenir a ocorrência de eventos hemorrágicos (PIO et al., 2009; COLOMBO; ZANUSSO JUNIOR, 2013; BRASIL, 2020).

Uma estratégia para modificar essa resposta imune é através do Protocolo de Indução de Imunotolerância (ITI), cujo objetivo é a erradicação do inibidor. Nesse tipo de tratamento são realizadas frequentes infusões de concentrado de FVIII em altas concentrações, iniciando com uma dose de 50 UI/Kg três vezes por semana, podendo chegar até 100 UI/kg diariamente (CHAVES; RODRIGUES, 2009; PIO et al., 2009; BRASIL, 2015b).

Durante o período de ITI, as hemorragias apresentadas pelo paciente são controladas por meio da utilização de agentes *bypass*, que pode ser o complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) ou o fator VII recombinante ativado (rFVIIa), estes agentes em altas concentrações fazem com que o organismo consiga completar o processo de coagulação mesmo sem a presença do fator deficiente (ZHOU; HAY, 2012).

O rFVIIa (NovoSeven®) é o agente *bypass* de primeira escolha, atuando na manutenção da hemostasia. O mecanismo de ação do NovoSeven® inclui a ligação do fator VIIa ao fator tecidual exposto, ativando o fator IX para fator IXa e o fator X para fator Xa, levando à conversão de protrombina em grandes quantidades de trombina, que induz a formação do tampão hemostático pela conversão do fibrinogênio em fibrina. (NOVOSEVEN, 2017; JIMÉNEZ-YUSTE, 2021).

O CCPa (FEIBA®) contém os fatores II, VIIa, IX e X, e uma menor quantidade dos fatores IIa, IXa e Xa, que contribuem para que o processo de coagulação ocorra de forma efetiva. O FEIBA® controla a hemorragia por indução da geração de trombina, pois contém FII (protrombina), FX e FVIIa. O FVIIa atua ativando o FX em FXa, que por sua vez converte o FV circulante em FVa, que se junta ao FXa, formando o complexo protrombinase, que converte o FII em FIIa (trombina), que converte o Fibrinogênio (FI) em Fibrina, estabilizando o tampão plaquetário e cessando o sangramento (FEIBA, 2020; O'DONNELL, 2021).

No contexto atual, os pacientes com HA e inibidor que realizaram ITI e apresentam desfecho de sucesso total ou parcial retornam para o protocolo de profilaxia com reposição do fator deficiente, enquanto que os pacientes com falha terapêutica passam a realizar profilaxia com Emicizumabe (Hemcibra®), que é um anticorpo monoclonal do tipo imunoglobulina G4

(IgG4), produzido utilizando células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante (HEMCIBRA, 2021).

O Hemcibra® mimetiza a função do FVIII, promovendo a ligação do FIXa ao FX, convertendo o FX em FXa, para que este se ligue ao FVa, formando o complexo protrombinase, necessário para conversão de protrombina em trombina e manutenção da hemostasia. Entretanto, o Hemcibra® não tem relação estrutural com o FVIII e, portanto, não induz e nem reforça o desenvolvimento de inibidores do FVIII. Desta forma, os pacientes que realizam profilaxia com o Emicizumabe não estão incluídos no esquema profilático com reposição do fator deficiente, pois este não é um fator de coagulação e sim um anticorpo monoclonal (BRASIL, 2015b; HEMCIBRA, 2021).

Uma vez que as hemofilias hereditárias são doenças crônicas, o tratamento é realizado de forma contínua para a manutenção de níveis adequados dos fatores de coagulação e da hemostasia, havendo assim a necessidade do monitoramento apropriado dos pacientes em relação à resposta clínica a profilaxia. Neste contexto, o trabalho se propôs a identificar o perfil clínico-terapêutico destes pacientes assim como avaliar a resposta clínica destes, com o intuito de contribuir com a determinação de possíveis fatores que podem influenciar na redução da eficácia terapêutica e prevenir a ocorrência de complicações relacionadas à hemofilia.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Avaliação do perfil clínico-terapêutico dos pacientes hemofílicos A e B e da resposta à profilaxia acompanhados no Hemocentro de Fortaleza-CE

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar o perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial dos pacientes hemofílicos A e B em profilaxia;
- Avaliar a resposta clínica em relação ao tipo de profilaxia nos pacientes hemofílicos A e B;
- Correlacionar o tempo de profilaxia com a dose de fator de coagulação utilizada;
- Avaliar o perfil dos pacientes hemofílicos A e B que desenvolveram inibidores e realizaram ITI;
- Determinar a associação entre a dose final de fator de coagulação utilizada com a realização da ITI.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, de caráter quantitativo, realizado nos pacientes hemofílicos A e B são acompanhados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce) de Fortaleza, Ceará.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hemocentro Coordenador do Hemoce, que fica localizado no município de Fortaleza – CE. A Hemorrede Pública Estadual é formada pelo Hemocentro Coordenador, localizado em Fortaleza, e os Hemocentros Regionais nas cidades de Quixadá, Iguatu, Sobral, Crato e Juazeiro do Norte, que são responsáveis pelo atendimento de pacientes e doadores em sua área de cobertura.

Todos os Hemocentros contam com ambulatórios de hemofilia e outras coagulopatias hereditárias, onde são realizados os atendimentos clínicos, sejam consultas de rotina ou demanda de intercorrências, e após os atendimentos fica disponível na Farmácia do Hemocentro o concentrado de fator de coagulação e outros medicamentos pró-coagulantes para os pacientes assistidos pelo ambulatório. Desta forma, o Hemocentro Coordenador foi o escolhido por ser o centro responsável pelo atendimento de hemofílicos de todas as faixas etárias e pela localização mais acessível para a coleta de dados dos pacientes.

3.3 População e amostra

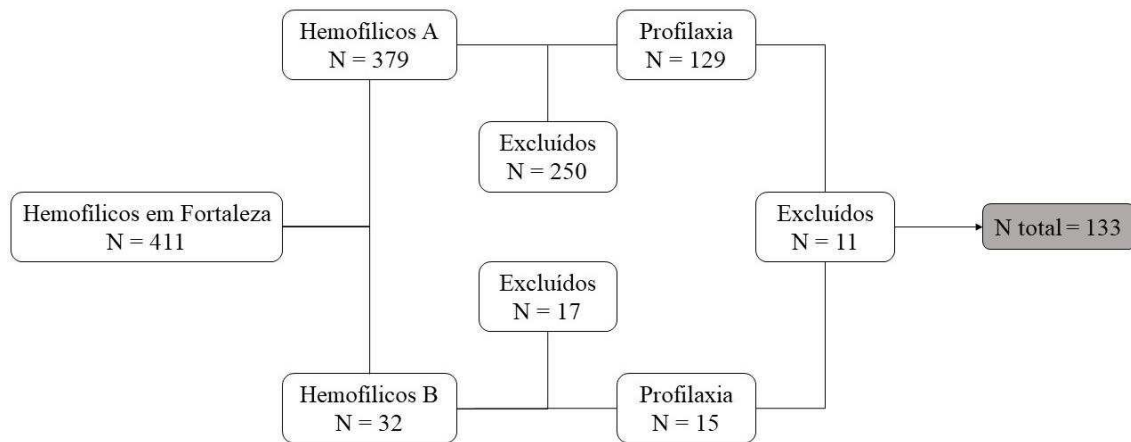
Foram incluídos no estudo 133 pacientes, sendo desses 119 com Hemofilia A e 14 com hemofilia B de todas as faixas etárias, atendidos no ambulatório do Hemocentro Coordenador, no período de 2016 à 2021.

Foram excluídos do estudo os pacientes que não estavam no protocolo de profilaxia ou que não haviam completado o protocolo de imunotolerância no período do estudo e que estiverem com os dados referentes as variáveis a serem estudadas de forma incompleta no prontuário. A amostra foi determinada por conveniência.

O fluxograma abaixo mostra como foram estratificados e selecionados os pacientes avaliados no estudo, iniciando a partir do número total de pacientes hemofílicos atendidos em Fortaleza (411), estratificados em hemofílicos A (379), onde 129 estavam cadastrados no protocolo de profilaxia, e hemofílicos B (32), onde 15 estavam cadastrados no protocolo de

profilaxia. Após aplicar os critérios de exclusão, foram excluídos do estudo o total de 278 pacientes, 250 hemofílicos A que não realizam profilaxia, 17 hemofílicos B que não realizam profilaxia e 11 pacientes que estavam com dados incompletos ou são pacientes em trânsito ou estavam cadastrados no protocolo de profilaxia, mas realizavam a terapia sob demanda por opção do próprio paciente. Restando um número final de 133 pacientes avaliados.

Figura 8 - Fluxograma representando o número de hemofílicos A e B no Ceará registrados no HEMOCE que realizam o tratamento profilático. A população escolhida para este trabalho está destacada em cinza.



Fonte: Autoria Própria (2022).

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio da consulta aos prontuários, Sistema Web Coagulopatias e sistema do Hemoce para obter os dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos dos pacientes.

3.5 Variáveis do estudo

As variáveis escolhidas para determinar o perfil dos pacientes que realizam o Tratamento Profilático foram baseadas nos critérios de inclusão ao tratamento propostos pelo Ministério da Saúde na Portaria nº 6, de 5 de abril de 2022, que define o protocolo de uso de profilaxia para indivíduos com hemofilia A e B.

Variáveis sociodemográficas:

- Idade;
- Gênero;
- Município de Residência;

Variáveis clinico-terapêuticas:

- Tipo de Hemofilia;
- Classificação de Gravidade;
- Tempo de Profilaxia;
- Tipo de Profilaxia;
- Fator de coagulação utilizado;
- Dose de Fator Prescrita;
- Frequência semanal de administração;
- Sorologia para HIV, HCV e HBV;
- Ocorrência de hemartroses;
- Presença de Articulação-alvo;
- Presença de Artropatia;
- Histórico familiar;
- Presença de inibidor atual;
- Realização de ITI.

3.6 Análise Estatística

Os dados coletados foram armazenados em bancos de dados no Programa Excel - *Microsoft Corporation*. Posteriormente, os dados foram analisados no programa SPSS v.22 - *International Business Machines Corporation* (IBM).

A análise descritiva foi iniciada com a aplicação do teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade da amostra e os resultados apresentados como média e erro padrão da média para as variáveis contínuas e em frequência e porcentagem para as variáveis categóricas.

Em relação a análise quantitativa, foi aplicado o teste T não pareado para verificar se há diferença na dose final de fator entre os pacientes que necessitaram de ITI em comparação com os que não necessitaram. Sabendo que artropatias estão entre as principais complicações

de hemofilia, verificou-se se há diferença na frequência da ocorrência de artropatia e hemartroses a depender se o paciente tem hemofilia A ou B por meio do teste de qui-quadrado.

Foi realizada a correlação de Pearson para verificar a relação entre a dose de fator administrada e o tempo de profilaxia. Em relação a ITI e a dose de fator de coagulação administrada foi verificada a associação entre as variáveis por meio de uma curva ROC. Em todas as análises as diferenças serão consideradas significantes quando $p < 0,05$.

3.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa faz parte de um projeto mais amplo intitulado “Hemofilias: avaliação do perfil clínico, laboratorial e da resposta ao tratamento”, que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (CAAE 56638022.6.0000.8152), recebendo o parecer favorável de número 5.375.029, seguindo a Resolução nº 466 do conselho Nacional de Saúde – CNS do Ministério da Saúde, considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil dos pacientes hemofílicos A e B em profilaxia com o fator deficiente

Ao total, coletou-se dados de 133 pacientes hemofílicos A e B, o equivalente a 92,4% do total de pacientes em profilaxia no período estudado. Em caso de ausência de informações pertinentes para esta pesquisa nos prontuários, utilizou-se o Web Coagulopatias e o próprio sistema do HEMOCE para coletar as informações ausentes no prontuário físico. Diante disso, verificamos que dos 133 pacientes da amostra, todos (100%) são do sexo masculino, 119 (89,5%) são portadores por Hemofilia A, 124 (93,25%) apresentam a forma grave da doença e 75 (55,6%) estavam no protocolo de profilaxia secundária (Tabela 1).

Em relação ao esquema de profilaxia, 103 (77,5%) dos pacientes faziam uso de Fator VIII recombinante, 112 (84,2%) realizavam a infusão do fator 3 vezes por semana, 117 (88,0%) utilizavam dose entre 20 e 40 UI/Kg e 101 (75,9%) já estavam de 5 a 10 anos no protocolo de profilaxia. Em relação ao comprometimento articular temos que 16 (12,1%) dos pacientes apresentam articulação-alvo e 61 (45,9%) apresentam artropatia. Em relação a sorologia, apenas 1 (0,75%) paciente apresenta sorologia positiva para HIV, 2 (1,5%) positiva para HBV e 17 (12,8%) positiva para HCV (Tabela 1).

Sobre o histórico familiar, 61 (45,9%) dos pacientes possuíam outros casos confirmados de hemofilia na família. A idade média dos pacientes foi $25,7 \pm 13,7$ anos (intervalo entre 3 e 63 anos). Em relação ao município de residência, temos que 60 (45%) reside em Fortaleza (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil dos pacientes hemofílicos em profilaxia atendidos no HEMOCENTRO de Fortaleza-CE. Fortaleza, 2021.

Variável	n	%	Variável	n	%
Gênero			Tempo de Profilaxia		
Masculino	133	100	< 5 anos	18	13,5
Feminino	0	0	5 a 10 anos	101	75,9
Tipo de Hemofilia			> 10 anos	14	10,6
Hemofilia A	119	89,5	Articulação-alvo		
Hemofilia B	14	10,5	Apresenta	16	12,1
Gravidade da Hemofilia			Não apresenta	117	87,9
Grave	124	93,25	Artropatia		
Moderada	8	6	Apresenta	61	45,9
Leve	1	0,75	Não apresenta	72	54,1

Tipo de Profilaxia			Sorologia Positiva		
Primária	21	15,8	HIV*	1	0,75
Secundária	74	55,6	HBV**	2	1,5
Terciária	38	28,6	HCV***	17	12,8
Fator de Coagulação Utilizado			Histórico Familiar de Hemofilia		
Fator VIII Plasmático	16	12,0	Sim	61	45,9
Fator VIII Recombinante	103	77,5	Não	67	50,4
Fator IX	14	10,5	Não sabe	5	3,7
Frequência de administração semanal			Idade (anos)		
2 x	16	12,0	< 18 anos	44	33,1
3 x	112	84,2	18 a 60 anos	87	65,4
> 3 x	5	3,8	> 60 anos	2	1,5
Dose por infusão (UI/Kg)			Município de Residência		
< 20 UI/Kg	9	6,8	Fortaleza	60	45
20 a 40 UI/Kg	117	88,0	Outras localidades ****	73	55
> 40 UI/Kg	7	5,2			

Legenda: * Vírus da imunodeficiência humana; ** Vírus da Hepatite B; *** Vírus da Hepatite C;

**** Maracanaú, Guaiuba, Itapajé, Boa Viagem, Caucaia, Nova Russas, Itapipoca, Beberibe, Horizonte, Maranguape, Aquiraz, Santa Quitéria, Tauá, Barreira, Acaraú, Acopiara, Amontada, Canindé, Cascavel, Catarina, Cedro, Eusébio, Fortim, Itaitinga, Morada Nova, Ocara, Pacatuba, Palmácia, Paramoti, Paracuru, Parambu, Redenção, São Gonçalo do Amarante, São Luís do Curu, Senador Pompeu, Tamboriri, Trairi e Viçosa do Ceará.

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

A distribuição dos pacientes por faixa etária mostrou que houve maior frequência de pacientes entre as faixas etárias 10 a 19 anos (24,1%) e 20 a 29 anos (24,1%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes hemofílicos A e B por faixa etária

Faixa etária	n	%	Faixa etária	n	%
0 a 9 anos	15	11,3	40 a 49 anos	16	12,0
10 a 19 anos	32	24,1	50 a 59 anos	6	4,5
20 a 29 anos	32	24,1	≥ 60 anos	2	1,5
30 a 39 anos	30	22,5			

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Dentre as localidades que registraram casos de pacientes com hemofilia atendidos no Hemocentro de Fortaleza, temos que a distribuição dos casos registrados foi Fortaleza (60), Maracanaú (9), Guaiuba (7), Itapajé (5), Boa Viagem (5), Caucaia (4), Nova Russas (3), Itapipoca (3), Beberibe (2), Horizonte (2), Maranguape (2), Aquiraz (2), Santa Quitéria (2), Tauá (2), Barreira (1), Acaraú (1), Acopiara (1), Amontada (1), Canindé (1), Cascavel (1), Catarina (1), Cedro (1), Eusébio (1), Fortim (1), Itaitinga (1), Morada Nova (1), Ocara (1),

Pacatuba (1), Palmácia (1), Paramoti (1), Paracuru (1), Parambu (1), Redenção (1), São Gonçalo do Amarante (1), São Luís do Curu (1), Senador Pompeu (1), Tamborim (1), Trairi (1) e Viçosa do Ceará (1).

Entretanto, os cinco municípios com maior número de casos de hemofilia foram Fortaleza, Maracanaú, Guaiuba, Itapajé e Boa Viagem. Quando esse número de casos foi representado em termos de casos/100mil habitantes, levando em consideração a população de cada cidade de acordo com o IBGE, Guaiuba mostrou-se como um município com uma alta prevalência de hemofilia, sendo esta igual a 29,06/100mil habitantes (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência de hemofilia A e B nos municípios com maiores números de casos registrados e presença de histórico familiar de hemofilia destes pacientes.

Cidade	Nº casos	Nº Habitantes	Nº casos/100 mil hab.	Histórico familiar	
				n	%
Fortaleza	60	2.687.000	2,23	31	51,7
Maracanaú	9	229.458	3,92	3	33,3
Guaiuba	7	24.091	29,06	5	71,4
Itapajé	5	50.000	10,00	2	40,0
Boa Viagem	5	54.680	9,14	2	40,0

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

4.2 Resposta clínica dos pacientes à profilaxia

Em relação a taxa de sangramento dos pacientes, que é feita através da somatória de todas as hemartroses no período de um ano, temos que 89 (66,9%) não apresentaram hemartroses durante o ano de 2021, sendo considerada taxa zero de sangramento nesses pacientes. Também foi avaliado a presença de articulações-alvo e artropatia, sendo encontrada um percentual de 87,9% e 54,9%, respectivamente, de pacientes que não foram acometidos por estas alterações articulares (Tabela 4).

Tabela 4 – Perfil geral da resposta à profilaxia (primária, secundária e terciária) dos hemofílicos A e B.

Hemartroses	n	%	Articulação-alvo	n	%	Artropatia	n	%
0	89	66,9	0	117	87,9	0	73	54,9
1	19	14,3	1	12	9,0	1	27	20,3
2	13	9,8	2	3	2,3	2	25	18,8
3	5	3,7	≥ 3	1	0,8	3	3	2,2
4	5	3,7				≥ 4	5	3,8
≥ 5	2	1,5						

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Entretanto, pode-se perceber que os pacientes que estavam no protocolo de profilaxia terciária, apresentaram uma maior taxa de sangramento média, sendo esta igual a $1,79 \pm 0,523$, estes pacientes também apresentam uma dose média de fator igual a $28,91 \pm 0,864$, sendo superior à dos pacientes que realizam profilaxia primária ou secundária. O percentual de pacientes que apresentam articulações-alvo (21,1%) e artropatia (86,8%) também são superiores aos pacientes que estão nos demais tipos de profilaxia. Também é importante ressaltar que os pacientes em profilaxia primária apresentam menor dose média de fator ($25,81 \pm 1,512$), menor taxa de sangramento ($0,25 \pm 0,160$), não apresentam articulação-alvo e não apresentam artropatia (Tabela 5).

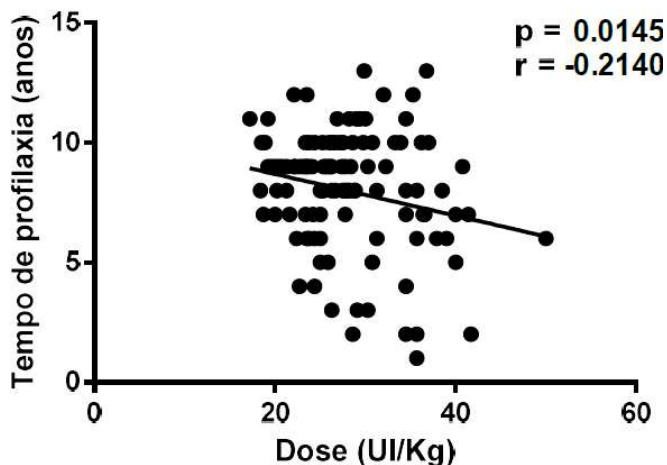
Tabela 5 – Dose, Taxa de Sangramento e Prevalência de Artropatia de acordo com o tipo de profilaxia.

Tipo de Profilaxia	Dose (Média ± EPM)	Taxa de sangramento (Média ± EPM)	Articulação-alvo		Artropatia	
			n	%	n	%
Primária	$25,81 \pm 1,512$	$0,25 \pm 0,160$	0	0	0	0
Secundária	$27,61 \pm 0,752$	$0,81 \pm 0,155$	8	10,8	28	37,8
Terciária	$28,91 \pm 0,864$	$1,79 \pm 0,523$	8	21,1	33	86,8
Total	$27,71 \pm 0,544$	$1,01 \pm 0,179$	16	12,0	61	45,9

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Em relação ao tempo de profilaxia e a dose de fator utilizada pelos pacientes, foi verificado uma correlação negativa entre as variáveis. Para esta análise, foi utilizada a correlação de Pearson obtendo um $p < 0,05$ e $r = -0.2140$, o que significa que existe uma correlação entre as duas variáveis (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Análise da Correlação de Pearson em relação ao tempo de profilaxia realizado pelos pacientes e a dose de fator de coagulação utilizada.



Dentre os pacientes avaliados, apenas dois apresentaram inibidores, ambos de baixo título, estando abaixo de 5 UB. Ambos são hemofílicos A, realizam profilaxia secundária e utilizam Fator VIII recombinante, entretanto um destes já realizou o protocolo de ITI anteriormente, tendo obtido o desfecho de sucesso total no protocolo.

4.3 Associação do perfil dos pacientes que realizaram ITI com resposta à profilaxia

Em relação aos pacientes que desenvolveram inibidores e realizaram o protocolo de ITI, foi possível perceber que todos (100%) são acometidos por Hemofilia A grave, 12 (92,31%) estavam no protocolo de profilaxia secundária com fator VIII recombinante. A idade média dos pacientes era $16,7 \pm 3,31$ anos (intervalo entre 4 e 47 anos), sendo 10 (76,92%) menores de 18 anos. Em relação ao desfecho do protocolo de ITI, temos que 11 (84,62%) obtiveram sucesso total.

Em relação ao comprometimento articular temos que 11 (84,62%) não apresentam articulação-alvo e 12 (92,31%) não apresentam Artropatia. A presença de inibidor atual só foi identificada em 1 (7,69%) paciente, enquanto que a presença de histórico familiar de hemofilia foi vista em 3 (23,08%) dos pacientes estudados (Tabela 6).

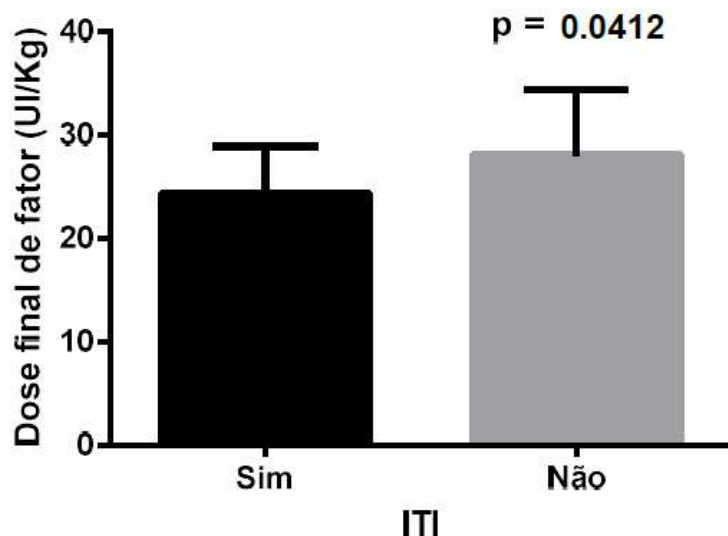
Tabela 6 – Perfil dos pacientes hemofílicos A e B que desenvolveram inibidores e realizaram ITI.

Variável	n	%	Variável	n	%
Tipo de Hemofilia			Articulação-alvo		
Hemofilia A	13	100	Apresenta	2	15,38
Hemofilia B	0	0	Não apresenta	11	84,62
Gravidade da Hemofilia			Artropatia		
Moderada	0	0	Apresenta	1	7,69
Grave	13	100	Não apresenta	12	92,31
Tipo de Profilaxia			Idade		
Primária	0	0	< 18 anos	10	76,92
Secundária	12	92,31	18 a 40 anos	2	15,38
Terciária	1	7,69	> 40 anos	1	7,69
Fator de Coagulação Utilizado			Inibidor Atual		
FVIII plasmático	1	7,69	Sim	1	7,69
FVIII recombinante	12	92,31	Não	12	92,31
Desfecho da ITI			Histórico Familiar		
Sucesso Total	11	84,62	Sim	3	23,08
Sucesso Parcial	2	15,38	Não	10	76,92

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Em relação a dose de fator utilizada pelos pacientes, foi realizada a comparação entre o grupo que realizou o protocolo de ITI e o grupo que não realizou, utilizando o teste T não pareado, onde $p = 0,0412$. O resultado revelou que o grupo que não fez ITI precisou utilizar doses maiores do fator de coagulação Gráfico 2).

Gráfico 2 – Comparação entre a dose de fator de coagulação utilizada pelos pacientes que não realizaram e os que realizaram ITI.



A dose média de fator de coagulação utilizada pelos pacientes que realizaram ITI foi $24,35 \pm 1,280$, sendo inferior a dose utilizada pelos pacientes que não realizaram, que foi $28,08 \pm 0,5783$ (Tabela 7).

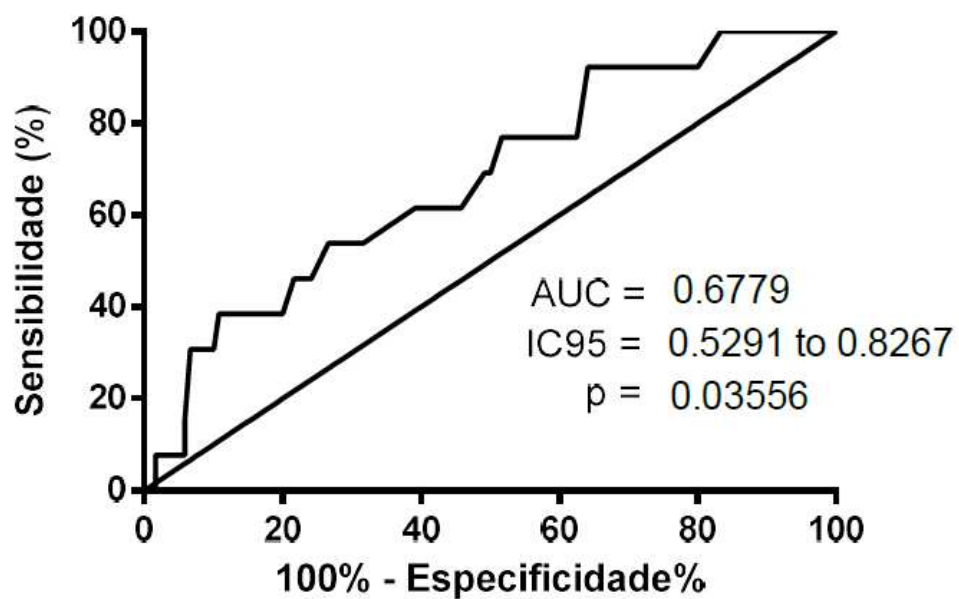
Tabela 7 – Comparação entre a dose média utilizada pelos pacientes em relação a realização de ITI.

ITI	N	Média ± EPM
Sim	13	24,35 ± 1,280
Não	120	28,08 ± 0,5783

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Foi construída uma curva ROC a fim de verificar a existência de associação entre a necessidade de ITI e a dose de fator de coagulação administrada aos pacientes. Dessa forma, percebeu-se, com 67,79% de acurácia, que indivíduos que fazem uso de doses maiores de fator, podem ter uma maior predisposição ao desenvolvimento de inibidores e necessidade de realização do protocolo de ITI (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Curva ROC associando dose de fator de coagulação administrada e a necessidade de realização de ITI.



5 DISCUSSÃO

As hemofilias hereditárias são doenças congênitas que não possuem cura, tendo como manifestações clínicas principais os sangramentos espontâneos, causados pela baixa produção ou ausência de um dos fatores de coagulação. Afim de controlar e evitar o surgimento destes sangramentos são realizadas infusões do fator de coagulação deficiente. Atualmente, os pacientes com hemofilia moderada ou grave são direcionados ao protocolo de profilaxia, como uma forma de evitar a ocorrência de sangramentos espontâneos e complicações articulares. Este protocolo foi estabelecido pelo Ministério da Saúde em 2011 para a profilaxia primária e atualizado em 2012, quando foram incluídas as profilaxias secundária e terciária.

Quanto ao perfil dos pacientes que realizam o protocolo de profilaxia, verificamos uma maior quantidade de pacientes acometidos por Hemofilia A grave, utilizando fator VIII recombinante e com frequência maior na faixa etária de 10 a 29 anos divergindo de estudos realizados em outras regiões do Brasil. O estudo de Ferreira *et al.* (2021), que foi realizado em uma associação de pacientes hemofílicos de Brasília – DF, mostrou uma maior frequência de pacientes da faixa etária de 30 a 39 anos, correspondente a 43% dos pacientes avaliados. Já o estudo de Bastos e Cavaglieri (2012), realizado em São Paulo – SP, a maior frequência foi de pacientes da faixa etária de 11 a 20 anos, correspondendo a 26% dos pacientes. Com isto, foi verificado que a faixa etária mais frequente entre os pacientes hemofílicos que realizam profilaxia varia em cada região estudada. E, considerando o ano de implementação do protocolo de profilaxia, saber a faixa etária predominante dos pacientes é importante para um melhor manejo destes, tendo em vista que pacientes de faixa etária acima de 10 anos iniciaram a profilaxia de forma tardia, o que pode estar relacionado com um maior comprometimento articular (VALENTINO, 2014; WARREN et al., 2020).

Em relação ao município de residência, Guaiuba mostrou-se como um município do estado do Ceará com uma elevada prevalência de hemofilia, isso gera um dado muito importante, principalmente quanto ao aconselhamento relacionado a casamentos consanguíneos nessa população, um dado que reforça esse alerta é que a maioria dos pacientes do município declararam possuir familiar hemofílico. Segundo Bertollo et al. (2012), nestes casos de doenças genéticas hereditárias mais prevalentes em determinadas regiões, é importante a identificação de portadoras do gene que desencadeia a doença, principalmente em famílias que já possuem histórico familiar, além de realizar consultas de aconselhamento genético e fornecer informações sobre a doença e a possibilidade do diagnóstico pré-natal em portadoras gestantes.

O esquema de profilaxia mais frequente entre os pacientes foi a profilaxia secundária, e o tempo de realização da profilaxia pela maioria dos pacientes que foi de 5 a 10 anos, sendo compatível com a faixa etária da maioria dos pacientes, tendo em vista que este esquema profilático é aplicado em pacientes maiores de 3 anos e sem comprometimento articular grave. Achado que corrobora com o estudo de Ferreira *et al.* (2021), realizado em Brasília – DF, que mostra maior frequência de pacientes que realizam profilaxia secundária, correspondendo a 75,5% dos mesmos. Além disso, a média de dose utilizada pelos pacientes aumenta à medida que o comprometimento articular é mais evidente, o que mostra que o comprometimento articular está diretamente relacionado a um controle inadequado dos sangramentos, sendo necessário doses mais altas para manter a hemostasia.

Durante o tratamento profilático, ajustes de dose são necessários de acordo com a característica de resposta do paciente. Verificou-se que, quanto maior o tempo de profilaxia, menor a dose utilizada, resultado este que demonstra que quanto mais precoce o protocolo de profilaxia, mais efetivo é o controle dos sangramentos espontâneo utilizando doses mais baixas, reduzindo os custos do tratamento e melhorando a qualidade de vida do paciente a longo prazo. O resultado obtido corrobora com o estudo de Warren *et al.* (2020), que mostra que 44% dos pacientes que iniciaram a profilaxia de forma tardia necessitaram de doses mais altas de fator de coagulação, enquanto que apenas 20% dos pacientes que iniciaram a profilaxia de forma precoce necessitaram de doses mais altas de fator de coagulação para controle dos sangramentos e prevenção de comprometimento articular.

As manifestações hemorrágicas, sobretudo as hemartroses, são um marcador importante no monitoramento da profilaxia, tendo em vista que esta tem como objetivo evitar e controlar os sangramentos espontâneos. Para tanto, anualmente deve-se ser calculada a taxa de sangramento dos pacientes, nos pacientes avaliados, a taxa de sangramento foi mais elevada nos que realizavam profilaxia terciária, estando acima da média geral. Segundo Valentino (2014), um maior dano articular leva a uma maior propensão ao desenvolvimento de hemartroses se comparado aos pacientes que não apresentam esse tipo de comprometimento.

O comprometimento articular é a principal complicação das hemofilias, os dados obtidos na pesquisa mostram que 45,9% dos pacientes apresentam artropatia, o que é uma quantidade muito elevada tendo em vista que a maioria dos pacientes realizam profilaxia secundária e que esta tem como objetivo evitar sangramento e, por consequência, o desenvolvimento de artropatia. Portanto, o resultado desta pesquisa foi discordante do obtido

por Manco-Johnson et al. (2007) em um estudo realizado no Reino Unido onde foram observadas articulações preservadas em 93% dos pacientes que estavam em protocolo de profilaxia. Este dado nos mostra que houve uma fragilidade na profilaxia secundária na prevenção de artropatia, tornando-se necessário investigar as causas do desenvolvimento de artropatia nestes pacientes. Dentre as possíveis causas podem estar relacionadas a baixa adesão ao tratamento, dose ou frequência inadequadas de infusão do fator.

Sabendo que a ITI é um tratamento de dessensibilização, onde o indivíduo recebe doses de fator de coagulação programadas, a fim de que o organismo o reconheça como uma substância endógena, e deixe de produzir anticorpos. Os dados obtidos dos pacientes que realizaram ITI condizem com os dados obtidos por Silveira (2019) em um estudo realizado em Florianópolis, sendo demonstrado que todos os pacientes que realizaram ITI são acometidos por Hemofilia A grave e a maioria utilizada Fator VIII recombinante. Outro achado importante do presente estudo foi que a maioria dos pacientes avaliados não possuem inibidor atual, com isto podemos perceber que o protocolo de ITI trouxe resultados que se mantêm a longo prazo, podendo ser considerado um protocolo efetivo na erradicação de inibidores dos fatores de coagulação.

Após a avaliação da dose final de fator entre os pacientes que necessitaram de ITI em comparação com os que não necessitaram, foi demonstrado que o grupo que não fez ITI precisou de doses maiores de fator. Além disso, por meio da curva ROC foi possível notar a existência de uma associação entre a necessidade de ITI e a dose de fator administrada. Os dados mostram que 67,79% dos indivíduos que fazem uso de doses maiores de fator, podem ter indução da necessidade do uso de ITI. Este dado pode significar um sinal de alerta, devendo ser monitorados os pacientes que não tem um controle efetivo dos sangramentos sendo necessárias doses mais altas. Conforme Valentino (2014), sugere-se que sejam avaliados em relação ao desenvolvimento de inibidores de forma mais frequente e a avaliação da farmacocinética (PK) do fator, que é individual para cada paciente e tem como objetivo determinar o comportamento e atividade do fator a partir da infusão de uma dose conhecida, se a atividade deste estiver reduzida, pode indicar uma resistência do paciente a infusão do fator de coagulação deficiente por uma eliminação mais rápida do fator pelo paciente.

6 CONCLUSÃO

No presente estudo, foi avaliado o perfil clínico-terapêutico dos pacientes hemofílicos que estavam no protocolo de profilaxia, no qual consta que a maioria são acometidos por hemofilia A, apresentam a forma grave da doença, estavam no protocolo de profilaxia secundária, fazem uso de Fator VIII recombinante, realizam a infusão do fator 3 vezes por semana, utilizam dose entre 20 e 40 UI/Kg e já estavam de 5 a 10 anos no protocolo de profilaxia.

Em relação ao histórico familiar a maioria dos pacientes não possuíam casos confirmados de hemofilia na família, as faixas etárias mais frequentes nos pacientes foi de 10 a 29 anos e a maioria dos pacientes eram residentes de Fortaleza, entretanto, o município com maior prevalência de hemofilia foi Guaiúba.

Em relação a taxa de sangramento dos pacientes, temos que a maioria não apresentaram hemartroses durante o ano de 2021, não apresentam articulação-alvo e nem artropatia. Entretanto os pacientes em profilaxia terciária apresentaram uma maior taxa de sangramento média, maior dose média de fator infundida e um maior percentual de pacientes que apresentam articulações-alvo e artropatia. Por meio da correlação de Pearson foi observado que o início precoce da profilaxia, leva ao uso de uma menor dose de fator de coagulação.

Todos os pacientes que desenvolveram inibidores e realizaram o protocolo de ITI eram acometidos por Hemofilia A grave, a maioria estavam no protocolo de profilaxia secundária e obtiveram sucesso total no protocolo de ITI. Dentre estes pacientes temos que a maioria não apresentam articulação-alvo e nem artropatia. A presença de inibidor atual só foi identificada em um paciente. A dose média de fator de coagulação utilizada pelos pacientes que realizaram ITI foi inferior a dose utilizada pelos pacientes que não realizaram. E, por meio de uma curva ROC foi possível perceber, com 67,79% de acurácia, que indivíduos que fazem uso de doses maiores de fator, podem ter necessidade do uso de ITI.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No estudo foi demonstrado uma alta prevalência de hemofilia no município de Guaiúba, desta forma, é importante um acompanhamento mais de perto desta população afim de identificar portadoras do gene que desencadeia a hemofilia em famílias que já possuem histórico familiar, realizar consultas de aconselhamento genético e fornecer informações sobre a doença e a possibilidade do diagnóstico pré-natal em portadoras gestantes.

Em relação a profilaxia, foi demonstrado que o início precoce do protocolo de profilaxia leva a um controle mais efetivo dos sangramentos espontâneos, desta forma os serviços de hematologia e hemoterapia devem iniciar o protocolo de profilaxia logo que for confirmado o diagnóstico de hemofilia nos pacientes acometidos, e que a fragilidade terapêutica da profilaxia secundária na prevenção de artropatias nos mostra que faz-se necessário investigar as causas do desenvolvimento de artropatia nestes pacientes, podendo estar relacionado a baixa adesão ao tratamento, dose ou frequência inadequadas de infusão do fator de coagulação.

Em relação a diferença de dose utilizada pelos pacientes que realizaram ITI e os pacientes que não realização este protocolo, é importante monitorar mais de perto os pacientes que necessitam de doses mais altas para o controle adequado dos sangramentos afim de identificar uma possível resistência ao fator de coagulação ou identificação precoce de inibidores, uma ferramenta importante nesse monitoramento é a realização da farmacocinética dos fatores de coagulação, que mostra o comportamento e atividade do fator a partir da infusão de uma dose conhecida do fator de coagulação avaliado.

REFERÊNCIAS

- ABRAPHEM. **Articulação alvo**. 2019. Disponível em: <https://abraphem.org.br/articulacao-alvo/>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- ANDRADE, E. V. *et al.* Coagulação sanguínea e hemofilia: qualidade de vida em pacientes hemofílicos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. v.7, n.3, p. 39-45, 2014. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160213_111100.pdf. Acesso em: 13 fev. 2022.
- ANDREW K.; VINE, M. D. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009. Disponível em: https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2009/01000/RECENT_ADVANCES_IN_HAEMOSTASIS_AND_THROMBOSIS.1.aspx. Acesso em: 20 jun. 2022.
- BASTOS, A. N.; CAVAGLIERI, A. G. Caracterização dos portadores de hemofilia do vale do paraíba paulista–SP. **Revista Eletrônica de Enfermagem do Vale do Paraíba**, v. 1, n. 03, 2012. Disponível em: https://web.archive.org/web/20180411144027id_/http://publicacoes.fatea.br/index.php/reenva/p/article/viewFile/1844/1357. Acesso em: 5 nov. 2022.
- BERNDT, M. C.; METHAROM, P.; ANDREWS, R. K. Primary haemostasis: newer insights. **Haemophilia**. Australia, v. 20, p. 15-22, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.12427>. Acesso em: 21 ago. 2022.
- BERTOLLO, E. M. G. *et al.* O processo de Aconselhamento Genético. **Arq Cienc Saude**, v. 20, n. 1, p. 30-6, 2013. Disponível em: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf). Acesso em: 7 nov. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Nº 364, de 6 de maio de 2014**. Aprova o Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PT364-6MAIO2014_Profilaxia_Primaria_para_Hemofilia_Grave.pdf. Acesso em: 9 maio 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução RDC nº 23, de 24 de janeiro de 2002**. Regulamenta a Utilização do Crioprecipitado. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0023_24_01_2002.html. Acesso em: 19 jan. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Hemofilia**. 2. ed. Brasília - DF: Editora MS, 2015, 82 p. ISBN 978-85-334-2282-7. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf. Acesso em: 19 jan. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com HA e inibidor**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015, 71 p. ISBN 978-85-334-2285-8. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf. Acesso em: 19 jan. 2022.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 140 p.

ISBN 978-85-334-2427-2. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaqueopatias.pdf. Acesso em: 26 fev. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias**, Brasília - DF: Editora do Ministério da Saúde, 76p., 2006. Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1132_M.pdf. Acesso em: 2 maio 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CGSH/DAE/SAS. Ofício Circular nº 080/2012. **Ampliação do tratamento profilático em hemofilia grave: Implementação da Profilaxia Secundária**, Brasília - DF, 19 set. 2012. Disponível em:
<https://abraphem.org.br/documentos/Implanta%C3%A7%C3%A3o-da-Profilaxia-Secundaria-de-longa-duracao-em-pacientes-com-hemofilia-grave-Oficio-circular-n%C2%BA-080-2012-CGSH-DAE-SAS-MS1.pdf>. Acesso em: 2 maio 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfil das Coagulopatias Hereditárias 2019**. Dados preliminares não publicados. Brasília, 2020. Disponível em:
<https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/0720f-controlador.php-1-.pdf>. Acesso em: 07 abr. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria conjunta nº 6, de 5 de abril de 2022**. Aprova o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave, Brasília - DF, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20220408_portal-portaria-conjunta-no-6-2022_profilaxia-primaria_hemofilia-grave.pdf. Acesso em: 10 ago. 2022.

CASTAMAN, G.; MATINO, D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. **Haematologica**, v. 104, n. 9, p. 1702, 2019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717582/pdf/1041702.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2022.

CHAVES, D. G.; RODRIGUES, C. V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na Hemofilia A. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Belo Horizonte, v. 31, p. 384-390, 2009. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/v9dGhyw9bYVrV3K776k4bzx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 fev. 2022.

CHIUSO, F.; FERRARI, I. C.; SANTOS, I. A. T. Avaliação do desempenho dos reagentes do tempo de tromboplastina parcial ativada utilizados para detectar o anticoagulante lúpico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, p. 159-164, 2005. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/6mG7Pq7JGzMjhnYCrX6QfZC/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 23 abr. 2022.

COLOMBO, R. T.; ZANUSSO JUNIOR, G. Hemofilias: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. **Infarma – Ciências Farmacêuticas**, Maringá, v. 25, n. 3, p. 155-162, 2013. Disponível em:
<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=494&path%5B%5D=460>. Acesso em: 10 jan. 2022.

CONITEC. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Alfaruriotocogue pegol para tratamento de pacientes com hemofilia A**. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2021. 90 p. Disponível em:

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1370314/20220214_relatorio_669_alfaruriocog ue-pegol_hemofilia_a.pdf. Acesso em: 8 ago. 2022.

COSTA, P. M. **Hemofilias: uma abordagem atualizada**. 2015. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/30526>. Acesso em: 06 jan. 2022.

DUARTE, G. G. **Avaliação da resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes portadores de hemofilia A em um centro de referência no estado do Ceará**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso.

FEIBA. [Bula Profissional]. Viena, Áustria: Baxter AG. 2020. Disponível em: https://www.takeda.com/4900c2/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/feiba_bula_profissional.pdf. Acesso em 25 jun. 2022.

FERREIRA C. N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo. v. 32, p. 416-421, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rDLPTJcrWkbWpQWrCLBpyNL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 19 fev. 2022.

FERREIRA, D. B. *et al.* Perfil dos hemofílicos de uma associação de pacientes de Brasília–DF, Brasil. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 10, n. 1, p. 73-81, 2021. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/681/586>. Acesso em: 7 nov. 2022.

FISCHER, K.; LJUNG, R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, Malmö, v. 67, p. 81-85, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979617300608>. Acesso em: 28 maio 2022.

FRANCO, R. F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 229-237, 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/download/3998/4689>. Acesso em: 21 ago. 2022.

GOODEVE, A. C. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 13, n. 7, p. 1184-1195, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12958>. Acesso em: 25 mar. 2022.

GRIMALDO-GÓMEZ, F. A. Fisiología de la hemostasia. **Revista Mexicana de Anestesiología**, v. 40, n. 2, p. 398-400, 2017. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72683/?amp=1>. Acesso em: 20 ago. 2022.

GRINGERI, A. *et al.* Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? **Haemophilia**, Milan, v. 18, n. 5, p. 722-728, 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2012.02843.x>. Acesso em: 28 maio 2022.

HAY, C. R. M. Prophylaxis in adults with haemophilia. **Haemophilia**, Manchester, v. 13, p. 10-15, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x>. Acesso em: 28 maio 2022.

HAZENDONK, H. C. A. M. *et al.* Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. **Journal of Thrombosis and**

Haemostasis, Rotterdam, v. 14, n. 3, p. 468-478, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.13242>. Acesso em: 29 maio 2022.

HEMCIBRA. [Bula Profissional]. Incheon, Coreia do Sul: Chugai Pharma Manufacturing. 2022. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/hemcibra/Hemcibra_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: 25 jun. 2022.

JIMÉNEZ-YUSTE, V. *et al.* Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. **Haemophilia**, v. 27, n. 4, p. 519-530, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.14322>. Acesso em: 25 jun. 2022.

LANGER, B.; WOLOSKE, M. Coagulação e fibrinólise: ideias atuais e suas aplicações clínicas. **Revista de Medicina**, v. 85, n. 4, p. 157-164, 2006. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59228/62243>. Acesso em: 21 ago. 2022.

MANCO-JOHNSON, Marilyn Jenny *et al.* Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. **N Engl J Med**, Reino Unido, ed. 357, p. 535-544, 2007. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa067659>. Acesso em: 1 nov. 2022.

MANNUCCI, P. M. Viral safety of coagulation factor concentrates: memoirs from an insider. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 16, n. 4, p. 630-633, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13963>. Acesso em: 11 maio 2022.

MARTINS, J. E. S. **Produção e controle de qualidade de medicamentos hemoderivados: uma visão mundial da regulação sanitária**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília - DF, 2014. 78 p. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/17373>. Acesso em: 25 fev. 2022.

NOVOSEVEN. [Bula Profissional]. Gentofte, Dinamarca: Novo Nordisk. 2017. Disponível em: https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Bulas/Profissionais/NOVOSEVEN_Bula_Profissional_Vial_VialPDF.pdf. Acesso em: 25 jun. 2022.

NUNES, A. A. *et al.* Qualidade de vida de pacientes hemofílicos acompanhados em ambulatório de hematologia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 31, p. 437-443, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/VL9SfVY6h8SnrrJ8LX8wyDf/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 24 jan. 2022.

O'DONNELL, C. *et al.* The use of factor eight inhibitor bypass activity (FEIBA) for the treatment of perioperative hemorrhage in left ventricular assist device implantation. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 35, n. 9, p. 2651-2658, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053077021003566>. Acesso em: 25 jun. 2022.

PÉREZ-ROBLES, T. *et al.* Objective quantification of adherence to prophylaxis in haemophilia patients aged 12 to 25 years and its potential association with bleeding episodes. **Thrombosis Research**, v. 143, p. 22-27, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384816303103>. Acesso em: 01 jul. 2022.

PIO, S. F. *et al.* As bases moleculares da Hemofilia A. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, v. 55, p. 213-219, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/GjwBJmLtxsR7NJvPWdCkVfD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 23 jan. 2022.

RADIC, C. P. **Genética molecular de hemofilia: caracterización de mutaciones en hemofilia B, expresión de hemofilia en mujeres y desarrollo de nuevos métodos de análisis de inversiones**. 2010. Tese de Doutorado. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Disponível em: https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4794_Radic.pdf. Acesso em: 29 mar. 2022.

ROSSET, C. **Genética, patologia molecular e formação de inibidores anti-FVIII na Hemofilia A**. Orientador: Francisco M. Salzano. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/90472/000910659.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 24 fev. 2022.

SIDONIO JR, R. F.; MALEC, L. Hemophilia B (Factor IX Deficiency). **Hematology/Oncology Clinics**, v. 35, n. 6, p. 1143-1155, 2021. Disponível em: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(21\)00087-3/fulltext](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(21)00087-3/fulltext). Acesso em: 25 mar. 2022.

SILINGOWSCHI, E. T. M. **Implantação dos protocolos de profilaxias e imunotolerância para a hemofilia no Estado do Tocantins**. 2015. 88 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/17903/1/DISS%20MP%20EDIMAR%20SILINGOWSCHI.%202015.pdf>. Acesso em: 1 jul. 2022.

SILVEIRA, D. M. *et al.* Avaliação do tratamento de imunotolerância em pacientes hemofílicos A, atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202105/TCC%20farm%20c3%a1cia%20-%20DAINARA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 08 nov. 2022.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Diretrizes da WFH para Manejo da Hemofilia. **Haemophilia**. Canadá, 3 ed., 158 p., 2020. Disponível em: <https://www.hemofiliabrasil.org.br/2020/cms/assets/uploads/files/5d410-3-edicao-diretrizes-da-wfh-para-manejo-da-hemofilia-traduzido-1-.pdf>. Acesso em: 28 fev. 2022.

VALENTINO, L. A. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. **Haemophilia**. v. 20, p. 607-615, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12438>. Acesso em: 7 nov. 2022.

VAN VULPEN, L. F. D.; HOLSTEIN, K.; MARTINOLI, C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. **Haemophilia**, v. 24, p. 44-49, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13449>. Acesso em: 26 jul. 2022.

VAN VULPEN, L. F. D *et al.* The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia. **Journal of Clinical Pathology**, v. 68, n. 8, p.

592-600, 2015. Disponível em: <https://jcp.bmj.com/content/68/8/592.short>. Acesso em: 26 jul. 2022.

VILLELA, A. L. **Revisão integrativa sobre hemofilia: desafio para a assistência de enfermagem**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Faculdade Guairacá, Guarapuava-PR, 2019. Disponível em: <http://200.150.122.211:8080/jspui/handle/23102004/103>. Acesso em: 05 fev. 2022.

WARREN B. B. *et al.* Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. **Blood Advances**. v. 4, p. 2451-2459, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492157/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Report on the Annual Global Survey 2017**. Canadá, 2018. 80 p. Disponível em: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2022.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Hemophilia in Pictures: Portuguese**. Canadá: Creative Image, 2005. 44 p. Disponível em: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1551.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2022.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**, 2013.

ZHOU, Z. Y.; HAY, J. W. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Clinical therapeutics**, v. 34, n. 2, p. 434-445, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291812000021>. Acesso em: 22 abr. 2022.

ANEXO 1

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HEMOFILIAS: AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Pesquisador: ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56638022.6.0000.8152

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.375.029

Apresentação do Projeto:

As hemofilias hereditárias são coagulopatias caracterizadas pela deficiência de fator VIII(hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os hemofílicos apresentam baixas concentrações ou ausência dos respectivos fatores de coagulação no plasma e apresentam quadros hemorrágicos leves, moderados e graves, dependendo da atividade do fator circulante. Estes pacientes necessitam de constante reposição proteica e, aproximadamente 30% dos hemofílicos A, desenvolvem aloanticorpos contra a proteína exógena, chamados comumente de inibidor contra o fator VIII. O mecanismo não está completamente elucidado, e o desenvolvimento desta resposta imune contra o FVIII constitui o maior problema decorrente do tratamento de indivíduos portadores de hemofilia A. Os riscos para o desenvolvimento desses anticorpos são multifatoriais e podem envolver fatores genéticos e ambientais. Destaca-se ainda as dificuldades na obtenção de uma boa adesão ao tratamento profilático, no qual o hemofílico realiza a autoinfusão com fator de coagulação.

Nesse contexto, o projeto tem como objetivo determinar o perfil dos pacientes hemofílicos atendidos no ambulatório de um Hemocentro do Estado do Ceará. Participarão do estudo hemofílicos A e B, em acompanhamento no ambulatório de hemofilia do Hemocentro de Fortaleza acompanhados no período de 2016 a 2021. Trata-se de um estudo observacional, descritivo, exploratório, retrospectivo e transversal, realizado no período de março de 2022 a março de 2024. Serão obtidas as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais, assim como as informações acerca do tratamento profilático de auto-infusão com fator de coagulação, reações adversas,

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE



Continuação do Parecer: 5.375.029

presença de aloanticorpos, através da busca em prontuários médicos e do preenchimento de questionários validados. A qualidade devida será avaliada através do questionário padronizado (SF-36) e a adesão ao tratamento será avaliada por meio versão brasileira do formulário VERITAS- Pro. Os dados de tratamento serão obtidos através do sistema Web Coagulopatia, um sistema do Ministério da Saúde utilizado pelo Hemoce para o controle dos medicamentos de alto custo também na Hemorrede.

Os dados serão analisados no programa SPSS v.22. As variáveis contínuas serão apresentadas como média e erro padrão da média e as categóricas em frequência e porcentagem. Serão aplicados o teste t-Student de amostras independentes, análise de variância (ANOVA) e o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar as médias entre os grupos de acordo com os pressupostos estabelecidos. Para os dados categóricos serão aplicados o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher. Em todas as análises as diferenças serão consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Avaliar o perfil clínico, laboratorial e do tratamento dos pacientes com hemofilia atendidos no hemocentro de Fortaleza no Ceará.

Objetivo Específicos:

- Identificar o perfil sociodemográfico e clínico dos hemofílicos A e B;
- Avaliar a adesão dos pacientes com hemofilia A e B ao tratamento profilático de autoinfusão com fatores de coagulação, através do formulário VERITAS-Pro;
- Averiguar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com Hemofilias A e B, através do formulário SF-36.
- Avaliar a prevalência dos hemofílicos A e B que desenvolveram aloanticorpos contra a proteína exógena e correlacionar com o tempo e frequência de infusão do respectivo fator utilizado no tratamento;
- Avaliar a relação entre o desenvolvimento de aloanticorpos contra os fatores pró-coagulantes utilizados, com as comorbidades e estilo de vida dos pacientes;
- Avaliar a resposta dos hemofílicos ao protocolo de imunotolerância, classificando em relação a taxa de sucesso e falha;
- Avaliar a resposta ao tratamento dos pacientes em uso de Emicizumabe;
- Identificar a ocorrência de reações adversas relacionadas ao tratamento profilático de autoinfusão com fator de coagulação.

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ - HEMOCE



Continuação do Parecer: 5.375.029

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os métodos usados nessa pesquisa apresentam risco mínimo para o participante, o mesmo existente em atividades rotineiras como ler, conversar etc. Entretanto o preenchimento desse questionário poderá causar cansaço, desconforto pelo tempo gasto ou pela lembrança de alguma situação desgastante já vivida. Para diminuir esses riscos, será garantido a você um local tranquilo, onde poderá responder às perguntas, assim também como interromper o preenchimento, se achar necessário, e recomeçar quando quiser.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho consistirá em um estudo observacional, descritivo, exploratório, retrospectivo e transversal realizado no período de março de 2022 a março de 2024, será realizado in loco no Hemocentro localizado em Fortaleza no estado, Ceará. Serão avaliados os pacientes com diagnóstico de Hemofilia A e B, incluindo crianças e adultos, que estão em acompanhamento e em tratamento profilático com medicamento pró-coagulante, no período de 2016 a 2021 no Hemocentro de Fortaleza, assim como os pacientes que realizaram o protocolo de imunotolerância, desde a aprovação do protocolo pelo Ministério da Saúde. A busca da informação pelos pacientes hemofílicos durante o período de 2016 a 2021 será feita através do sistema Web Coagulopatia, um sistema do Ministério da Saúde utilizado pelo Hemoce para cadastro de dados dos pacientes e controle de estoque dos medicamentos. A partir de então serão selecionados os pacientes que se encaixarem no período do estudo e será feita a busca por seus prontuários e aplicação dos questionários SF-36 e VERITAS-Pro aos pacientes ou seus responsáveis, no caso dos pacientes menores de idade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1906489.pdf	04/03/2022 10:56:51		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	04/03/2022	ROMÉLIA PINHEIRO	Aceito

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE**



Continuação do Parecer: 5.375.029

Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10:33:21	GONÇALVES	Aceito
Outros	FIELDEPOSITARIO.pdf	03/03/2022 17:27:30	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/03/2022 17:26:17	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	03/03/2022 17:25:42	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	SOLICITACAOPESQUISADOR.pdf	03/03/2022 17:25:12	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Declaração de concordância	AUTORIZACAO.pdf	03/03/2022 17:19:35	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	PESQUISADORES.pdf	03/03/2022 17:19:10	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	03/03/2022 17:16:07	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES LEMES	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	03/03/2022 17:15:11	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	03/03/2022 17:14:14	ROMÉLIA PINHEIRO GONÇALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 28 de Abril de 2022

Assinado por:

**Luiz Ivando Pires Ferreira Filho
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. José Bastos, 3390 º Rodolfo Teófilo º Corredor Administrativo - Sala Prof. Murilo Martins Cidade: F
Bairro: RODOLFO TEOFILO CEP: 60.431-086
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3101-2273 E-mail: cep@hemoce.ce.gov.br