



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

GIOVANNA GONÇALVES DUARTE

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA A EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO CEARÁ

FORTALEZA - CE

2022

GIOVANNA GONÇALVES DUARTE

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA A EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO CEARÁ**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Romélia Pinheiro
Gonçalves Lemes

Coorientadora: Farmacêutica Nathalia Martins
Beserra

FORTALEZA – CE

2022

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

D872a Duarte, Giovanna Gonçalves.
Avaliação da Resposta ao Tratamento de Imunotolerância em Pacientes Portadores de Hemofilia A em um Centro de Referência no Estado do Ceará / Giovanna Gonçalves Duarte. – 2022.
52 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, , Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes.
Coorientação: Nathalia Martins Beserra.

1. Hemofilia A. 2. Imunotolerância. 3. Inibidor. 4. Emicizumabe. I. Título.

CDD

GIOVANNA GONÇALVES DUARTE

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM
PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA A EM UM CENTRO DE
REFERÊNCIA NO ESTADO DO CEARÁ**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do Título de
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____

Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Renata de Sousa Alves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Livia Gurgel do Amaral Valente Sá
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Para minha mãe e meu pai, meus maiores apoiadores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter criado esse mundo no qual posso viver.

À minha mãe Ruth Gonçalves e meu pai João Batista Furlan por sempre me apoiarem em tudo e serem meu suporte durante todos esses anos.

Aos meus amigos Edson, Bruna e Beatriz, por serem minha companhia fiel durante esses anos da faculdade e pelas ajudas trocadas para que conseguíssemos chegar juntos até aqui.

À Eliziane, minha parceira da hemofilia, que me ajudou e me ajuda muito, aguentou meus surtos e de vez em quando surtamos juntas.

À minha orientadora Profa. Romélia, que me deu um projeto e uma orientação quando precisei.

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

Ao HEMOCE, por ter permitido a realização da minha pesquisa, e seus funcionários, em especial a senhora Lucácia, que foram tão receptivos comigo no curto período em que fui coletar dados dos prontuários.

Ao Prof. Tiago pela ajuda com a análise estatística do trabalho, sem a orientação dele, eu ainda estaria perdida.

Às participantes da banca, Profa. Renata e Dra. Livia, 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.

Sim, o passado foi realmente o melhor
Mas o meu melhor é o que está por vir
(BTS, 2022)

RESUMO

A hemofilia A congênita é uma doença genética caracterizada pela deficiência de fator VIII, comprometendo o processo da coagulação sanguínea. O tratamento consiste em fazer infusões venosas do fator deficiente, porém, há a possibilidade de o uso contínuo dessas infusões ocasionar o surgimento de inibidores contra o fator VIII, prejudicando o tratamento. Com o intuito de erradicar esses inibidores, a partir de 2011, o Ministério da Saúde instituiu o Protocolo de Imunotolerância e, em setembro de 2012, o Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), passou a disponibilizar esse tratamento no estado do Ceará. Diante disso, o trabalho teve como objetivo avaliar a resposta ao tratamento de Imunotolerância em pacientes com hemofilia A em acompanhamento ambulatorial no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará. Para tal, o tipo de estudo foi o de coorte retrospectivo, em que foi realizada a coleta de dados a partir de prontuários médicos de todos os pacientes que concluíram o tratamento de imunotolerância de setembro de 2012 a dezembro de 2021. Com isso, coletou-se dados de 20 pacientes com diagnóstico de hemofilia A, pelos quais pode-se obter o perfil de cada paciente, no qual consta que todos (100%) apresentavam a forma grave da hemofilia A. A idade média em que os inibidores foram detectados pela primeira vez foi de 8 anos ($DP \pm 10,9$) e a idade média em que esses pacientes começaram a ITI foi de 11,25 anos ($DP \pm 14,0$). O tipo de FVIII mais comumente usado por esses pacientes foi o plasmático, utilizado por 13 pacientes (65%), enquanto o recombinante foi utilizado em apenas 7 pacientes (35%). Quanto ao perfil clínico-laboratorial, em média, o título prévio, ou seja, o título de inibidor antes do início da ITI, foi 30,83 UB/mL ($DP \pm 59,46$), o pico histórico foi 626,54 UB/mL ($DP \pm 1196,05$), o título do inibidor após 6 meses de ITI foi 112,59 UB/mL ($DP \pm 291,89$) e o título ao final da ITI foi, em média, 43,99 UB/mL ($DP \pm 74,50$). O tempo médio em que os pacientes ficaram em indução de imunotolerância foi de 28,15 meses ($DP \pm 9,69$) e ao longo do tratamento de ITI, a quantidade de FVIII utilizada por paciente foi, em média, 588.770 UI ($DP \pm 546.090,61$). Dos 20 pacientes analisados, 9 obtiveram falha terapêutica e 7 fazem uso do anticorpo monoclonal Emicizumabe. Desses 7, por fim, foi avaliado o seu regime terapêutico, em que cerca de 4 (57,1%) pacientes fazem sua dose de manutenção do Emicizumabe em uma frequência semanal e 3 (42,9%) fazem uso quinzenal. Além disso, foram analisados a relação entre os preditores de sucesso terapêutico e o desfecho clínico, dentre os quais, o título de inibidor prévio <10 UB/mL mostrou 90% de acurácia como parâmetro para determinar o sucesso ou a falha da imunotolerância. Portanto, foi possível perceber que o número de pacientes que tiveram uma ITI bem-sucedida foi superior aos que foram refratários, apesar da pouca diferença numérica entre eles. Dos que obtiveram falha, a maioria faz uso de Emicizumabe no HEMOCE, recebendo uma dose de manutenção calculada de acordo com o peso e com frequência de uso semanal ou quinzenal. Dentre esses pacientes, não havia relatos de episódios hemorrágicos após o início do tratamento com o anticorpo monoclonal. Quanto à influência dos preditores de sucesso, os resultados mostraram que o título de inibidor prévio < 10 UB/mL é de grande importância para determinar se o paciente terá uma boa resposta ao tratamento, pois, foi comprovado neste estudo a sua correlação com o desfecho terapêutico, sendo de grande ajuda para os profissionais preverem a resposta terapêutica dos pacientes em ITI.

Palavras chaves: Hemofilia A; Imunotolerância; Inibidor; Emicizumabe.

ABSTRACT

Congenital hemophilia A is a genetic disease characterized by factor VIII deficiency, which compromises the blood clotting process. The treatment consists of taking venous infusions of the deficient factor, however, there is the possibility that the continuous use of these infusions may cause the appearance of inhibitors against factor VIII that impairs the treatment. In order to eradicate these inhibitors, from 2011, the Ministry of Health instituted the Immunotolerance Protocol and, in September 2012, the Center for Hematology and Hemotherapy of Ceará (HEMOCE) began to provide this treatment in the state of Ceará. Therefore, the objective of this study was to evaluate the response to immunotherapy treatment in patients with hemophilia A 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 the medical records of all patients who completed the immunotolerance treatment from September 2012 to December 2021. Data from 20 patients diagnosed with hemophilia A were analyzed, from which the profile of each patient could be obtained, in which all (100%) had the severe form of hemophilia A. The average age at which the inhibitors were detected for the first time was 8 years ($SD \pm 10.9$) and the mean age at which these patients started ITI was 11.25 years ($SD \pm 14.0$). The type of FVIII most used by these patients was plasmatic, used by 13 patients (65%), while recombinant was used by only 7 patients (35%). As for the clinical-laboratory profile, on average, the previous titer, that is, the inhibitor titer before the start of ITI, was 30.83 UB/mL ($SD \pm 59.46$), the historical peak was 626.54 UB /mL ($SD \pm 1196.05$), the inhibitor titer after 6 months of ITI was 112.59 UB/mL ($SD \pm 291.89$) and the titer at the end of the ITI was, on average, 43.99 UB/mL mL ($SD \pm 74.50$). The mean time that patients spent on immunotolerance induction was 28.15 months ($SD \pm 9.69$) and throughout the ITI treatment, the amount of FVIII used per patient was, on average, 588,770 IU ($SD \pm 546,090.61$). Of the 20 patients analyzed, 9 had therapeutic failure and 7 were using the monoclonal antibody Emicizumab. Finally, the therapeutic regimen of these 7 were evaluated and about 4 (57.1%) patients take their maintenance dose of Emicizumab on a weekly basis and 3 (42.9%) use it fortnightly. In addition, the relation between predictors of therapeutic success and clinical outcome were analyzed, among which the previous inhibitor titer <10 UB/mL showed 90% accuracy as a parameter to determine the success or failure of immunotolerance. Therefore, it was possible to perceive that the number of patients who had a successful ITI was higher than those who were refractory, despite the small numerical difference between them. Of those who failed, most use Emicizumab in HEMOCE, receiving a maintenance dose calculated according to weight and with a weekly or biweekly frequency of use. Among these patients, there were no reports of bleeding episodes after starting treatment with the monoclonal antibody. Regarding the influence of success predictors, the results showed that the previous inhibitor titer < 10 UB/mL is of great importance to determine whether the patient will have a good response to treatment, since in this study its correlation with the therapeutic outcome was proven of being of great help for professionals to predict the therapeutic response of patients in ITI.

Keywords: Hemophilia A; Immune tolerance induction; Inhibitor; Emicizumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração de como a hemofilia A afeta a coagulação sanguínea.....	14
Figura 2 - Ilustração de como o inibidor (em amarelo), bloqueia a ação do FVIII na cascata de coagulação.....	18
Figura 3 - Linha do Tempo do Tratamento de Indução a Imunotolerância.....	20
Figura 4 - Um ilustração do mecanismo de ação do FVIIIa como um cofator na coagulação (A) e do Emicizumabe (B), um anticorpo monoclonal capaz de se ligar ao FIXa e FX.....	22
Figura 5 - Fluxograma representando o número de hemofílicos A no Ceará registrados no HEMOCE em cada etapa de tratamento para portadores de hemofilia A.	25
Figura 6 - Gráfico da análise de correlação entre o pico histórico < 200 UB/mL e título do inibidor prévio ao início da ITI < 10 UB/mL.....	35
Figura 7 - Gráfico que mostra a diferença da quantidade de pacientes que obtiveram sucesso e falha de acordo com os títulos do inibidor antes do início da ITI.....	36
Figura 8 - Gráfico que mostra a diferença de títulos dos inibidores antes do início da ITI e após 6 meses em pacientes que obtiveram sucesso e falha.....	36
Figura 9 - Curva ROC relacionando títulos de inibidores antes do início da ITI >10 UB/mL e indicados ao Emicizumabe após falha da Indução de Imunotolerância.....	37
Figura 10 - Gráfico que mostra a relação da quantidade de UI e uma possível falha terapêutica que levou à indicação ou não ao tratamento com o Emicizumabe.....	38
Figura 11 - Curva ROC relacionando a quantidade de UI do FVIII como um possível parâmetro para a falha terapêutica na ITI, culminando na indicação ao tratamento com Emicizumabe.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para Classificação do Desfecho Clínico.....	20
Tabela 2 - Perfil dos pacientes portadores de hemofilia A que finalizaram a ITI.....	29
Tabela 3 - Média, desvio padrão e mediana das Idades na 1ª Detecção do Inibidor e no início da ITI.....	31
Tabela 4 - Quantidade de pacientes com hemofilia A grave, com diagnóstico de alto título e tipo de FVIII utilizado na ITI.....	31
Tabela 5 - Perfil Clínico-laboratorial dos pacientes e seu desfecho terapêutico.....	32
Tabela 6 - Média, desvio padrão e mediana dos títulos de inibidor, tempo de ITI e Quantidade de UI total usada.....	33
Tabela 7 - Quantidade de pacientes por desfecho terapêutico.....	33
Tabela 8 - Pacientes em uso de Emicizumabe e seu regime terapêutico.....	34
Tabela 9 - Média, desvio padrão e mediana do peso e da dose de manutenção.....	34
Tabela 10 - Quantidade de pacientes para cada agente bypass, frequência de uso e presença de episódios hemorrágicos.....	35
Tabela 11 - Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o título do inibidor antes do início da ITI	35
Tabela 12 - Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o Pico histórico do Inibidor durante a ITI.....	36
Tabela 13 - Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com a idade ao início do tratamento < 8 anos.....	36
Tabela 14 - Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o início de ITI antes de 24 meses.....	37
Tabela 15 - Relação entre o tipo de FVIII usado e o desfecho terapêutico.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

CCPa	CONCENTRADO DE COMPLEXO PROTROMBÍNICO ATIVADO
CONITEC	COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE
TECNOLOGIAS	
FVIII	FATOR VIII (OITO)
FVIIIa	FATOR VIII (OITO) ATIVADO
FVIIa	FATOR VII (SETE) ATIVADO
FVIII	FATOR VIII (OITO)
FIXa	FATOR IX (NOVE) ATIVADO
FX	FATOR X (DEZ)
HEMOCE	CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ
ITI	INDUÇÃO A IMUNOTOLERÂNCIA
SUS	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
TP	TEMPO DE PROTROMBINA
TTPa	TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIALMENTE ATIVADA
UB	UNIDADES BETHESDA
UI	UNIDADES INTERNACIONAIS

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.2. Hemofilia A	16
1.2.1 <i>Tratamento</i>.....	17
1.3. Protocolo de Imunotolerância	18
1.3.1 <i>Definição e Histórico</i>.....	18
1.3.2 <i>Critérios de Inclusão, Esquemas e Acompanhamento</i>.....	19
1.3.3 <i>Desfecho Clínico</i>.....	20
1.4 Emicizumabe.....	21
1.4.1 <i>Características Gerais</i>.....	21
1.4.2 <i>Mecanismo de Ação</i>	22
1.4.3 <i>Acompanhamento Clínico-Laboratorial</i>.....	23
1.4.4 <i>Efeitos Adversos</i>.....	24
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivos específicos.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Delineamento e local da pesquisa	26
3.2 População	26
3.3 Variáveis.....	27
3.4 Critérios de Inclusão e exclusão	28
3.5 Coleta de dados	28
3.6 Análise Estatística.....	28
3.7 Aspectos Éticos.....	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1. Perfil Clínico-laboratorial e Descrição dos Tratamentos	30

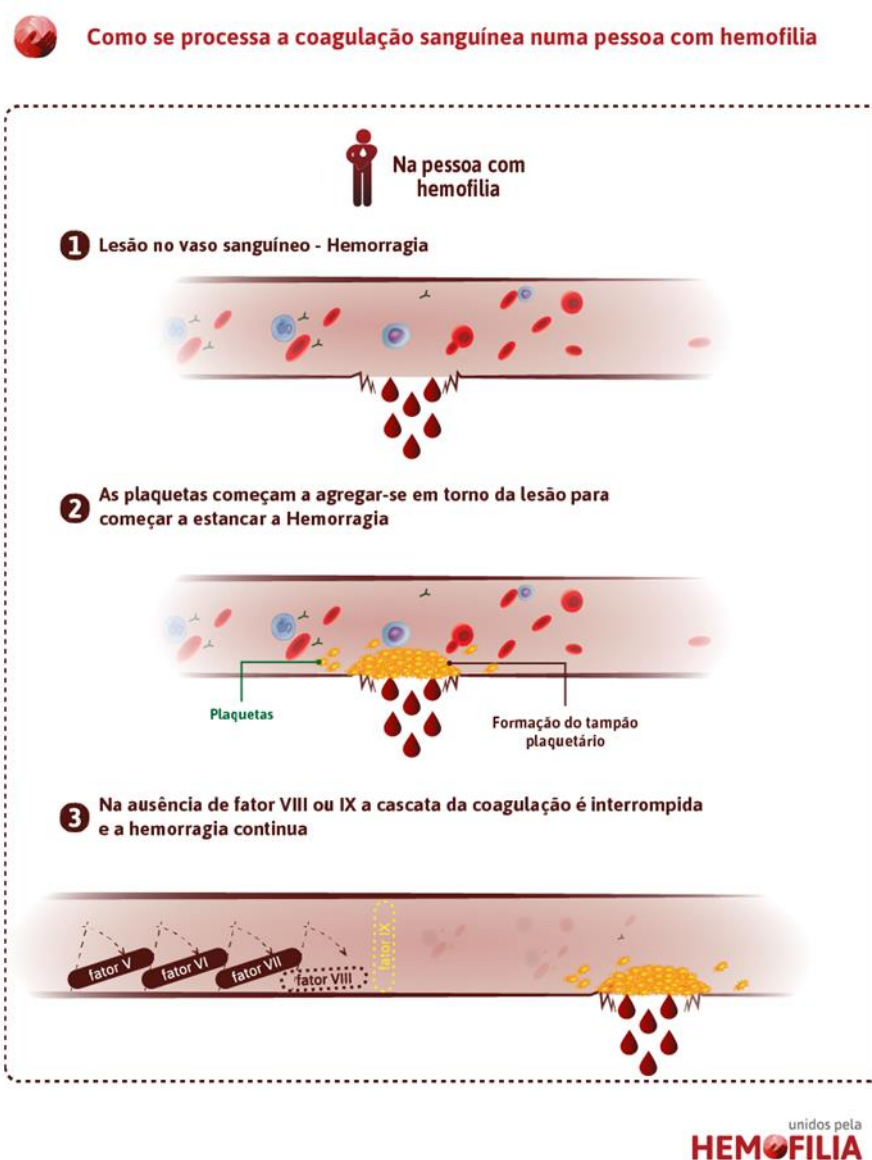
4.2. Influência dos Preditores de Sucesso e a Correlação dos Inibidores com o Desfecho da ITI.....	35
5. DISCUSSÃO.....	42
6. CONCLUSÕES.....	46
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hemofilia: uma breve contextualização

A hemofilia hereditária é uma doença hemorrágica, de herança recessiva ligada ao cromossomo X. Essa doença é caracterizada pela deficiência dos fatores VIII, no caso da hemofilia A, e IX, no caso da hemofilia B, afetando consideravelmente a cascata da coagulação, como mostra a figura 1, aumentando os riscos de hemorragias pelo corpo do paciente (BRASIL, 2015).

Figura 1. Ilustração de como a hemofilia A afeta a coagulação sanguínea.



Fonte: Unidos pela Hemofilia (2019).

Sabe-se que, por se tratar de uma doença genética, não há ainda uma cura para a hemofilia, portanto, o tratamento consiste em medidas sob demanda, ou seja, objetivando-se parar os sangramentos, ou medidas profiláticas que buscam evitar que esses sangramentos ocorram (BRASIL, 2015). Diante disso, atualmente o tratamento mais utilizado para a profilaxia da hemofilia são as infusões de concentrados dos fatores deficientes, podendo estes serem autoinfundidos pelo próprio paciente (MIHĂILĂ, 2015).

No entanto, o uso de infusões contínuas de fatores recombinantes pode gerar a produção de inibidores contra esses fatores, principalmente em paciente com hemofilia A, inativando-os e comprometendo o tratamento, pois as infusões não terão a mesma eficácia, aumentando os riscos de hemorragia de difícil controle (LJUNG, 2019). Diante dessa situação, o paciente pode optar pelo Tratamento de Indução de Imunotolerância, que consiste em infundir na corrente sanguínea doses elevadas, frequentes e prolongadas de fator recombinante, de modo a tentar dessensibilizar o organismo e conseguir restaurar a resposta ao fator deficiente (BRASIL, 2021).

Apesar da Indução de Imunotolerância, muitos pacientes portadores de hemofilia A não respondem a esse tratamento, o que compromete muito a qualidade de vida do paciente (CONITEC, 2021). Visando solucionar essa problemática, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou, em junho de 2021, um protocolo de uso de Emicizumabe (Hemilibra™) para indivíduos com hemofilia A que não respondem à indução de imunotolerância. O Emicizumabe é um anticorpo monoclonal biespecífico que tem a capacidade de ligar o fator IX ativado ao fator X, realizando a função que o fator VIII desativado não consegue realizar, apresentando alta efetividade na redução de eventos hemorrágicos (KNIGHT; CALLAGHAN, 2018).

No entanto, por se tratar de um medicamento de alto custo, é de grande importância que o Emicizumabe consiga promover uma boa qualidade de vida para o paciente, devido a isso os hemocentros realizam um acompanhamento minucioso desses indivíduos para garantir que o tratamento esteja sendo feito corretamente e trazendo bons resultados na saúde do paciente (CONITEC, 2021).

1.2. Hemofilia A

A hemofilia hereditária é uma doença hemorrágica congênita, reconhecida como uma coagulopatia crônica de origem recessiva. Essa doença afeta em sua maioria pessoas do sexo masculino, cuja transmissão ocorre através das mães portadoras de uma mutação no cromossomo sexual X, provocando uma deficiência nos fatores de coagulação. A hemofilia A é a forma mais comum da doença, tendo uma prevalência até 5x maior que a hemofilia B e o fator que se apresenta deficiente é o fator VIII (FVIII), e na hemofilia B, o fator afetado é o fator IX (FIX) (BRASIL, 2015).

Segundo o Manual da Hemofilia do Ministério da Saúde (2015), os sintomas mais comuns da hemofilia são os sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares (hematomas) ou em outros tecidos, sendo estes sintomas compartilhados entre a hemofilia A e B. Além disso, episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente em decorrência de algum episódio traumático ou de acordo com a gravidade da doença. A hemofilia pode ser classificada em leve, moderada e grave de acordo com o nível plasmático do fator deficiente associado às manifestações hemorrágicas apresentadas (BRASIL, 2015; BLANCHETTE *et al.*, 2014).

Em casos leves, o nível plasmático do fator atinge valores menores que 40% dos níveis normais, além do paciente apresentar sangramentos após algum trauma ou procedimento cirúrgico (BLANCHETTE *et al.*, 2014). Em casos moderados, o nível plasmático do fator atinge valores entre 1% e 5% do valor normal, com sangramentos prolongados e ocasionalmente espontâneos como manifestações clínicas (BLANCHETTE *et al.*, 2014). Em casos graves, o hemofílico apresenta nível plasmático do fator deficiente menor do que 1% do valor normal, apresentando sangramentos frequentes e espontâneos em vários tecidos, como hematomas e hemartroses (BRASIL, 2015; BLANCHETTE *et al.*, 2014).

A hemofilia A congênita, também conhecida como hemofilia clássica, ocorre devido a uma mutação localizada no braço longo do cromossomo X, na porção Xq28, o qual codifica o FVIII. Em cerca de 50% dos casos, nota-se uma inversão do íntron 22, provocando a inativação do gene (PIO *et al.*, 2009). O diagnóstico se dá pela avaliação do histórico de sangramento do paciente, bem como avaliar antecedentes familiares, porém, em 30% dos casos o paciente não possui antecedentes na família. Nos exames laboratoriais, o paciente com hemofilia A, em geral, apresenta tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) prolongado e tempo de protrombina (TP) normal, porém,

em alguns casos leves o TTPa pode estar normal, por isso, o diagnóstico confirmatório feito através da dosagem de FVIII (BRASIL, 2015).

1.2.1 Tratamento

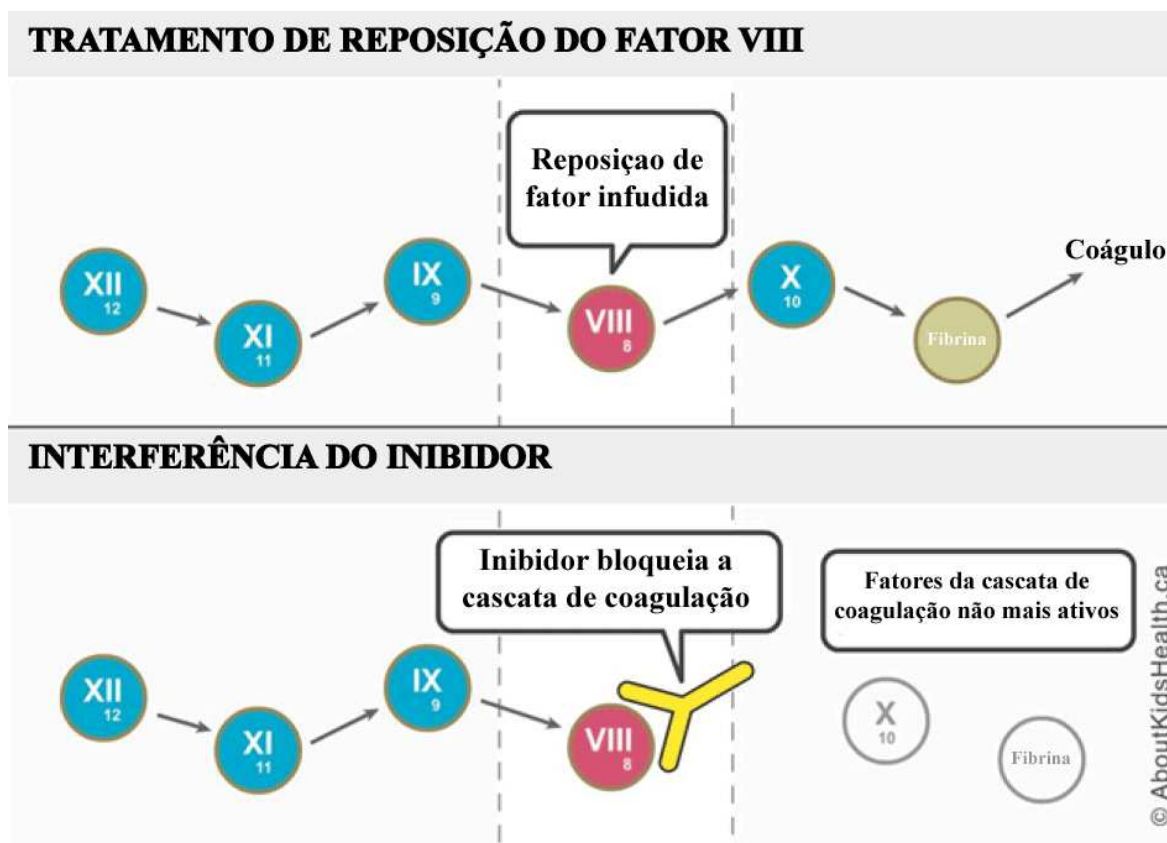
Após a obtenção do diagnóstico de hemofilia A congênita, o paciente pode começar o tratamento, porém, por ter origem genética, é importante frisar que ainda não há uma cura (BRASIL, 2015). Existem duas modalidades de tratamento, disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, que consistem na infusão venosa do fator VIII deficiente sob demanda ou de forma profilática (BRASIL, 2015). Em ambas modalidades, o concentrado de FVIII utilizado pode ser obtido por meio do fracionamento do plasma humano, chamado de FVIII plasmático, e por meio de engenharia genética, chamado de FVIII recombinante (COPOLLA, 2010). No tratamento sob demanda, a reposição do FVIII ocorre apenas após um episódio hemorrágico, enquanto o tratamento profilático pode ser dividido em contínuo e intermitente, tendo como objetivo a prevenção das hemorragias (BRASIL, 2015).

A profilaxia contínua subdivide-se em primária, com reposição regular contínua até os 3 anos de idade, secundária, com reposição regular contínua após a ocorrência de dois ou mais eventos de hemartroses, e terciária, com reposição regular contínua após evidências de alteração osteocondral (BLANCHETTE *et al.*, 2014). A profilaxia intermitente, por sua vez, se caracteriza por reposições realizadas em um período inferior a 45 semanas ao ano (SRIVASTAVA *et al.*, 2013; BLANCHETTE *et al.*, 2014).

Uma das maiores complicações relacionadas ao tratamento da hemofilia é o aparecimento de inibidores, em decorrência do uso contínuo de infusões de FVIII. Esses inibidores são aloanticorpos policlonais de classe IgG que neutralizam o Fator VIII na hemofilia A, reduzindo a eficácia do controle dos sangramentos, como é ilustrado na figura 2 (LJUNG *et al.*, 2019). Essa condição atinge entre 20% e 30% dos pacientes portadores de hemofilia A, principalmente em casos graves, e o diagnóstico laboratorial advém da quantificação pelo teste de Bethesda modificado, do qual é obtido títulos de inibidores, que podem ser de baixa resposta, ou seja, < 5 Unidades Bethesda/mL, ou de alta resposta, ou seja, > 5 UB/mL (DARBY *et al.*, 2004; COLLINS *et al.*, 2017). Para esses pacientes que desenvolveram inibidor, recomenda-se a realização do Protocolo de

Imunotolerância aliado ao tratamento e/ou prevenção de sangramentos com agentes *bypass* (BRASIL, 2021).

Figura 2. Ilustração de como o inibidor (em amarelo), bloqueia a ação do FVIII na cascata de coagulação.



Fonte: Adaptado de About Kids Health, 2019

1.3. Protocolo de Imunotolerância

1.3.1 Definição e Histórico

O Protocolo de Imunotolerância ou Tratamento de Indução de Imunotolerância consiste em tentar induzir a tolerância ao FVIII, de modo a dessensibilizar o organismo e cessar a produção dos inibidores. Esse tratamento é oferecido aos portadores de hemofilia A com inibidor e que fazem uso de agentes *bypass*, ou seja, controlam as hemorragias por meio da infusão de concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) ou de fator VIII recombinante ativado (BRASIL 2021; CONITEC, 2021).

No Brasil, o Protocolo de Imunotolerância foi implantado preliminarmente em toda Hemorrede Nacional em 2011, por meio do Ofício Circular nº 076/2011/ CGSH/DAE/SAS/MS, com o objetivo de gerar experiência na utilização do tratamento proposto. Até junho de 2014, foram incluídos 146 pacientes nessa modalidade de

tratamento, até que, tendo em vista a importância da atualização e a regulamentação do tratamento em portaria, surgiu o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor, por meio da Portaria nº 478 de 16 de junho de 2014 (BRASIL, 2014).

As principais diferenças entre o Protocolo de 2011 e o de 2014, foram a retirada da idade < 10 anos como critério de inclusão, estendendo a faixa etária para todos os pacientes portadores de hemofilia e que preencham todos os outros critérios de inclusão. Em 16 de novembro de 2021, foi lançada a Portaria Nº 1.114, com o objetivo de fazer alterações pontuais no Protocolo e a adequar o tratamento às novas tecnologias, dentre elas, destaca-se a inclusão do medicamento Emicizumabe como tratamento profilático para os pacientes que obtiveram falha terapêutica na indução de imunotolerância (BRASIL, 2021).

1.3.2 Critérios de Inclusão, Esquemas e Acompanhamento

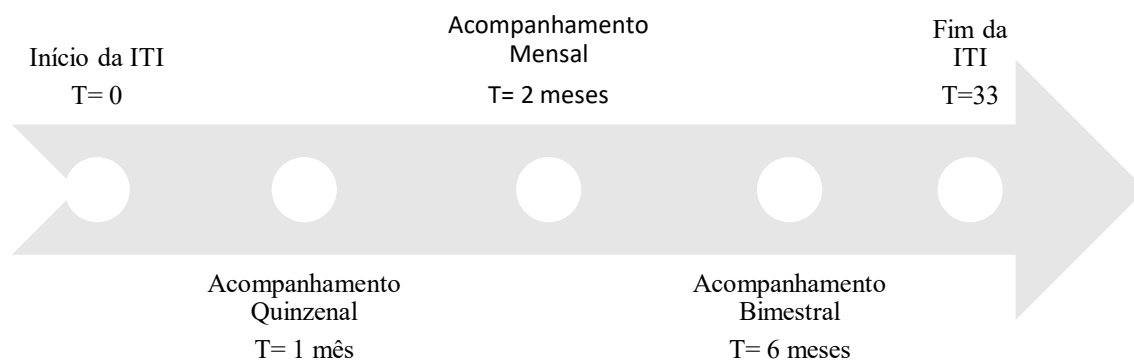
De acordo com o protocolo de indução de imunotolerância mais recente, para ser incluído ao tratamento de indução de imunotolerância, o paciente deve portar hemofilia A congênita, possuir inibidor persistente de alto título, isto é, apresentar mais de duas dosagens, com intervalo de 2 a 4 semanas, de inibidor consecutivas >0,6 UB/mL, além de demandar uso de agentes *bypass* para o controle de hemorragias (BRASIL, 2021).

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado o quanto antes, porém, é preferível que o paciente esteja com os títulos de inibidor < 10 UB/mL antes de iniciar a imunotolerância (BRASIL, 2021; DIMICHELE, 2009). Ao iniciar o tratamento, o esquema inicial adotado é o de baixas doses, com infusões de 50 unidades internacionais (UI)/Kg/dia, 3 vezes por semana (BRASIL, 2021). Recomenda-se que o FVIII utilizado para o tratamento seja, preferencialmente, o mesmo para o qual o paciente desenvolveu inibidor, podendo ser plasmático ou recombinante (BRASIL, 2021). Se após 6 meses de tratamento, não houver declínio de pelo menos 20% dos títulos de inibidor em relação ao pico histórico de inibidor atingindo durante o tratamento, recomenda-se mudar para o esquema de altas doses, que consiste em infusões de 100 UI/kg por dia, diariamente (BRASIL, 2021).

Quanto ao acompanhamento, o qual é ilustrado em uma linha do tempo na figura 3, recomenda-se que o paciente seja avaliado, isto é, seja feita a dosagem de título do inibidor, pelo menos, quinzenalmente pelo médico no primeiro mês de tratamento. Após o primeiro mês, o paciente deverá ser avaliado mensalmente até completar 6 meses de

tratamento. Depois, será avaliado a cada 2 meses até que o inibidor atinja 5 UB/mL, a partir do qual passará a ser avaliado mensalmente até a suspensão da imunotolerância, a qual tem o limite máximo de 33 meses de duração (BRASIL, 2021).

Figura 3. Linha do Tempo do Tratamento de Indução a Imunotolerância.



Fonte: autoria própria (2022).

1.3.3 Desfecho Clínico

O protocolo de imunotolerância requer que sejam feitas infusões periódicas de altas doses de fator VIII por um período de até 33 meses. No entanto, entre 20% e 40% não respondem a indução de imunotolerância, necessitando que esses pacientes façam uso contínuo de agentes de *bypass* para a profilaxia dos sangramentos, porém, estes são menos eficazes na contenção de hemorragias do que o concentrado de FVIII, enquanto aqueles que obtiveram boa resposta ao tratamento podem voltar a fazer profilaxia com o FVIII (CONITEC, 2021). Os critérios de desfecho clínico podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1. Critérios para Classificação do Desfecho Clínico.

Sucesso Total	Sucesso Parcial	Falha Terapêutica
Título do inibidor < 0,6 UB/mL, duas vezes consecutivas em um período de 2 meses	Título do inibidor > 0,6 UB/mL e < 2 UB/mL	Título do inibidor > 500 UB/mL por 6 a 9 meses após início do esquema de altas doses
Teste de recuperação normal de fator VIII $\geq 66\%$	Teste de recuperação normal de fator VIII < 66%	Ausência de critério para sucesso total ou parcial após 33 meses de tratamento
Vida média normal do fator VIII ≥ 6 horas	Vida média normal do fator VIII < 6 horas	
Ausência de resposta anamnética à exposição ao fator VIII	Ausência de elevação dos títulos de inibidor > 5 UB/ml em 6 meses se paciente Em tratamento sob demanda ou por 12 meses se em tratamento profilático	

Fonte: Adaptado de Brasil, 2021.

Os pacientes que obtiveram sucesso total e parcial podem voltar a fazer profilaxia com FVIII (BRASIL, 2021). Aos que obtiveram falha, há a opção de receber tratamento profilático com o anticorpo monoclonal Emicizumabe desde o surgimento da Portaria SCTIE/MS nº 62/2019, que tornou pública a decisão de incorporar esse novo medicamento no âmbito do SUS para o tratamento profilático dos pacientes com hemofilia A que foram refratários ao tratamento de imunotolerância.

1.4 Emicizumabe

1.4.1 Características Gerais

O Emicizumabe, cujo nome de referência é Hemilibra™, é um anticorpo monoclonal humanizado, isto é, feito predominantemente por fonte humana com partes derivadas de roedores, e biespecífico do tipo imunoglobulina G4, que mimetiza o FVIII ao ser capaz de ligar o fator IX ativado ao fator X, regulando a hemostasia (SHIMA *et al.*, 2016). É produzido a partir da técnica de DNA recombinante em células de ovário

de hamster chinês (CHO) e é indicado para a profilaxia de portadores de hemofilia A com ou sem inibidor. Quanto à forma farmacêutica, o medicamento é uma solução injetável, com via de administração subcutânea e que deve ser usado com cautela, em situações de necessidade, em conjunto com os agentes de *bypass* CCPa e fator VIII recombinante, devido ao fato de aumentarem o risco de formação de trombos (SHIMA *et al.*, 2016; KITAZAWA *et al.*, 2012; LEVY *et al.*, 2021).

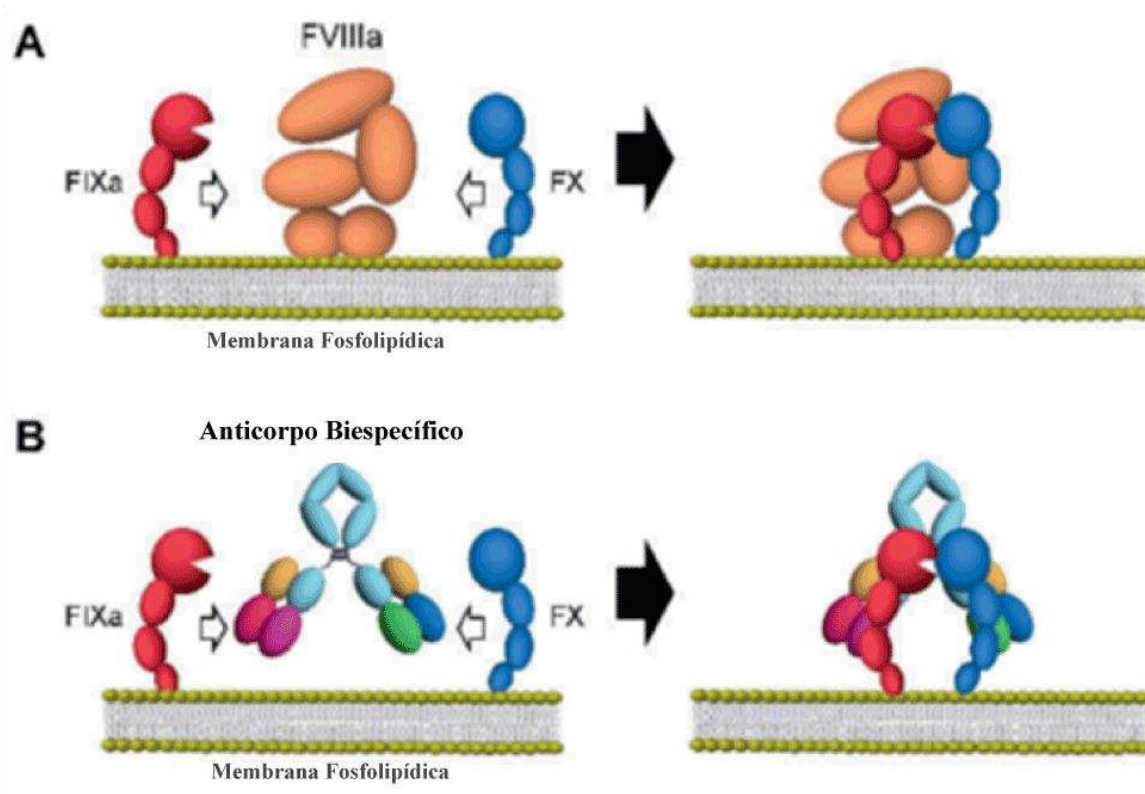
No Brasil, o Emicizumabe teve seu registro aprovado pela Agência de Vigilância Sanitária em 2019 para o uso na profilaxia de hemofilia A para adultos e crianças com ou sem a presença de inibidores do FVIII. Entretanto, a Portaria SCTIE/MS nº 62 tornou acessível o acesso a esse medicamento pelo SUS apenas para os pacientes que desenvolveram inibidor e que não responderam à indução de imunotolerância.

1.4.2 Mecanismo de Ação

Sabe-se que na cascata da coagulação, o FVIII ativado se dissocia do fator de Von Willebrand e age como um cofator para que o fator IX ativado por sua vez, ative o fator X, o qual combinado ao fator V ativado, desencadeará a ativação da protrobina em trombina. Como no hemofílico A com inibidor o FVIIIa se encontra comprometido e não responde às infusões, o Emicizumabe foi pensado para substituir a função do FVIIIa na cascata da coagulação, ilustrado na figura 4. Como mencionado anteriormente, o Emicizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante biespecífico, ou seja, ele é capaz de reconhecer e ligar a duas regiões antigênicas distintas simultaneamente (KITAZAWA *et al.*, 2012).

Apesar do Emicizumabe mimetizar o FVIIIa, ambos possuem grandes diferenças quanto sua estrutura e esse é o principal fator para que o anticorpo monoclonal não seja inativado pelos inibidores. O FVIIIa se liga em vários sítios dos fatores IXa e X, enquanto o Emicizumabe se liga em apenas um sítio específico em cada fator, utilizando-se de interações moleculares muito mais fracas em relação ao FVIIIa. Outra vantagem do Emicizumabe em relação ao FVIII é que ele não precisa ser ativado para se ligar aos outros fatores da coagulação (MUTO *et al.*, 2014).

Figura 4. Um ilustração do mecanismo de ação do FVIIIa como um cofator na coagulação (A) e do Emicizumabe (B), um anticorpo monoclonal capaz de se ligar ao FIXa e FX.



Fonte: Adaptado de Klamroth (2017).

1.4.3 Acompanhamento Clínico-Laboratorial

O paciente em uso de Emicizumabe será acompanhado por uma equipe multiprofissional no centro de hemofilia local, para o qual ele deve ir para fazer a administração do medicamento nas semanas 1, 2, 4 e 5. Nas primeiras 4 semanas, é administrada uma dose de ataque (3 mg/Kg/semana) e o paciente fica em observação, de modo a averiguar como o organismo vai reagir, e, após esse período, o paciente continuará o tratamento com doses de manutenção (1,5 mg/Kg/semana ou 3 mg/Kg/quintzena). Nas semanas 2 e 4, os pacientes e/ou responsáveis devem aprender como realizar a autoinfusão. Na semana 5, o paciente é instruído sobre o volume da dose de administração (CONITEC, 2021).

O acompanhamento clínico se dá pela verificação de ocorrência de episódios hemorrágicos, episódios traumáticos graves ou cirurgias de grande porte e, em raros casos, desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento. É importante ressaltar que é muito raro a ocorrência de quaisquer episódios hemorrágicos com o uso do

Emicizumabe, podendo ser indício de possível falha na administração do fármaco, por isso as primeiras 5 semanas do tratamento são de extrema importância para garantir bons resultados no tratamento (ADAMKEWICZ et al., 2019; BOWYER et al., 2019).

Diante disso, o acompanhamento laboratorial se faz necessário apenas após uma ocorrência clínica. Os exames laboratoriais disponíveis são teste de TTPa, em que os valores esperados são normais ou abaixo do normal, dosagem de nível plasmático de FVIII, dosagem de inibidores de FVIII e mensuração da concentração de Emicizumabe ativo no plasma do paciente (PEYVANDI et al., 2019).

1.4.4 Efeitos Adversos

Segundo a CONITEC (2021), efeitos adversos observados em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com pelo menos uma dose de Emicizumabe foram reações no local de injeção (21%), cefaleia e artralgia. Em outro estudo realizado por Knight e Callaghan (2019), os efeitos adversos mais comuns foram a reação no local de injeção em 19% dos pacientes, os quais relataram dor, hematomas, prurido, eritema e erupções cutâneas, além de cefaleia (15%), artralgia (10%), febre (7%), diarreia (6%) e mialgia (5%).

Por se tratar de um medicamento novo, caso haja o surgimento de efeitos adversos durante o tratamento com Emicizumabe, o caso deverá ser notificado no sistema NOTIVISA, informado à Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados e ao fabricante do medicamento. Diante dos conceitos que foram apresentados neste tópico, foi possível entender as principais características da hemofilia A e seu impacto na vida dos pacientes.

Além disso, o tratamento profilático disponível pode provocar o surgimento de inibidores, que prejudicam a qualidade de vida do paciente. Para tal situação, faz-se uso do Protocolo de Imunotolerância para combater a presença de inibidores, mas há ainda pacientes que são refratários a este protocolo. Com o intuito de fornecer uma opção de tratamento para essas pessoas, em 2021 foi aprovado o uso de Emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico que mimetiza o FVIII e que possui poucos efeitos adversos. É um medicamento inovador, moderno e de uso bastante recente, de tal modo que os estudos sobre seu impacto na vida do paciente ainda são escassos, fazendo-se necessário a realização de pesquisa sobre esse assunto.

2. OBJETIVOS

Avaliar a resposta ao tratamento de Imunotolerância em pacientes com hemofilia A em acompanhamento ambulatorial no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará.

2.1 Objetivos específicos

- Avaliar as características clínico-laboratoriais em hemofílicos A com inibidor que finalizaram a Indução de Imunotolerância.
- Verificar o desfecho alcançado no Tratamento de Imunotolerância em pacientes com Hemofilia A;
- Identificar o número de pacientes com Hemofilia A em uso de Emicizumabe e seu regime terapêutico.
- Verificar a influência dos preditores de sucesso ao tratamento de Imunotolerância dos pacientes com Hemofilia A do HEMOCE;
- Correlacionar o desfecho alcançado no Tratamento de Imunotolerância com os valores do inibidor ao início do tratamento em pacientes com Hemofilia A.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

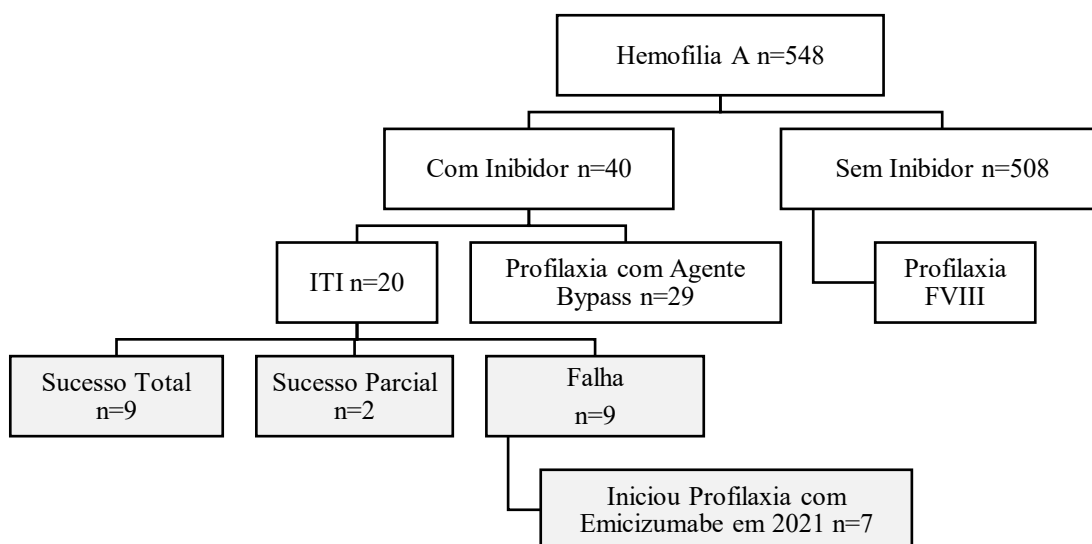
3.1 Delineamento e local da pesquisa

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, em que foram avaliados dados dos pacientes com Hemofilia A com inibidor contra o fator VIII, que se submeteram ao tratamento de imunotolerância. A coleta de dados foi realizada no Hemocentro de Fortaleza, Ceará. O HEMOCE é um centro de referência em hematologia e hemoterapia, com estrutura e organização adequadas para atender a população da capital do estado e cidades do interior. Diante disso, o local do estudo foi escolhido por ser o local com melhor estrutura do Ceará para os pacientes portadores de Hemofilia A com inibidor recebem o tratamento de indução de imunotolerância

3.2 População

Os dados foram coletados dos pacientes com diagnóstico de Hemofilia A com inibidor que concluíram a Imunotolerância até janeiro de 2021, compreendendo então uma amostra $n=20$, esquematizada na figura 5, correspondente ao período de setembro de 2012 a dezembro de 2021, de modo a identificar o valor do inibidor antes do início da indução e correlacioná-lo com os possíveis desfechos do tratamento de indução de imunotolerância (sucesso total, sucesso parcial ou falha terapêutica).

Figura 5. Fluxograma representando o número de hemofílicos A no Ceará registrados no HEMOCE em cada etapa de tratamento para portadores de hemofilia A. A população escolhida para este trabalho está destacada em cinza.



Fonte: autoria própria (2022).

3.3 Variáveis

As variáveis escolhidas para coleta em paciente portador de hemofilia A que concluíram o Tratamento de Indução de Imunotolerância foram baseadas nos critérios de inclusão ao tratamento e nos critérios de desfecho clínico propostos pelo Ministério da Saúde na Portaria nº 1.114, de 16 de novembro de 2021, que redefine o protocolo de uso de indução de imunotolerância para indivíduos com hemofilia A e inibidor. Selecionou-se, então, as seguintes variáveis:

- Gravidade da Hemofilia A;
- Idade da primeira detecção do inibidor;
- Idade no início da Indução de Imunotolerância;
- Tipo de fator VIII utilizado na Indução de Imunotolerância;
- Classificação do título do inibidor;
- Título de Inibidor Prévio à Indução de Imunotolerância;
- Pico histórico do inibidor;
- Título do inibidor após 6 meses de Indução de Imunotolerância;
- Título do inibidor ao final da Indução de Imunotolerância;
- Resposta final ao tratamento de imunotolerância, classificado como sucesso total, parcial ou falha terapêutica.

As variáveis escolhidas como preditoras de sucesso para a Indução de Imunotolerância foram escolhidas tendo como base os registros *Immune Tolerance Study Group* (KRONER, 1999), *The North American Immune Tolerance Registry* (DIMICHELE, 2009) e os estudos de preditores feito por Hay *et al*, em 2012, sendo elas:

- Idade ao início da ITI < 8 anos;
- Título de inibidor prévio < 10 UB/mL;
- Pico histórico do inibidor < 200 UB/mL;
- Início da ITI em até 24 meses após o diagnóstico da presença de inibidor.

As variáveis escolhidas para pacientes em uso de Emicizumabe seguem o modelo da manutenção de registros proposto pela CONITEC (BRASIL, 2021), do qual destacam-se:

- Número de pacientes com indicação ao uso de Emicizumabe;
- Agente *bypass* utilizado antes do início do Emicizumabe;

- Dose de Manutenção;
- Frequência de uso;
- Presença de episódios hemorrágicos desde o início do tratamento.

3.4 Critérios de Inclusão e exclusão

Inclusão: foram incluídos todos os pacientes com hemofilia A, independentemente da idade ou sexo, que finalizaram a Indução de Imunotolerância, no período entre setembro de 2012 e dezembro de 2021, e todos que foram indicados para a profilaxia com o Emicizumabe. Exclusão: Foram excluídos os pacientes com hemofilia A em profilaxia com o Emicizumabe que não realizaram o protocolo de imunotolerância.

3.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A com desenvolvimento de inibidor registrados no sistema informatizado do HEMOCE, denominado Hemofarma e no site do Ministério da Saúde, o Coagulopatias Web. Foram coletados dados hematológicos e bioquímicos dos prontuários de pacientes tratados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) com diagnóstico confirmado de Hemofilia A que finalizaram o tratamento de imunotolerância até 2021, abrangendo, para tanto, um grupo de 20 pacientes. Os dados foram coletados através de prontuários com informações necessárias disponibilizadas pelo próprio local de pesquisa no período de abril a maio de 2022.

3.6 Análise Estatística

Foi utilizado o teste de *Qui-quadrado* para cada variável classificada como preditor de sucesso para o tratamento de indução de imunotolerância, com o intuito de verificar se estes preditores, isoladamente, contribuem para o desfecho do paciente. Foi considerado como desfecho a falha e o sucesso (total e parcial). Preferiu-se unir os valores de sucesso total e parcial, pois, o número de pacientes que apresentaram sucesso parcial foi muito pequeno, não tendo relevância perante a amostra.

Como o título de inibidor prévio < 10 UB/mL apresentou resultados favoráveis, que serão discutidos ao longo deste trabalho, realizou-se uma análise de correlação de Pearson, com a finalidade de verificar se há relação linear no comportamento das variáveis, ou seja, se há correlação entre o preditor de inibidor prévio < 10 UB/mL e os

demais preditores de sucesso (pico histórico < 200 UB/mL, Idade no início da ITI e início da ITI após o diagnóstico de inibidor).

Posteriormente, verificou-se através de um teste T de independência se os títulos de inibidor prévio dos que obtiveram sucesso no tratamento de indução de imunotolerância se diferem daqueles que obtiveram a falha. Em seguida, através de um teste two-way ANOVA com pós-teste de Tukey, procurou-se descobrir se haveria diferença estatística entre pacientes que obtiveram falha e sucesso, tendo como comparação os títulos de inibidor prévio e os títulos de inibidor após 6 meses.

Ao se aprofundar mais no potencial preditor dos valores prévios de inibidor, traçou-se uma curva ROC, ou Curva Característica de Operação do Receptor, para entender se este preditor seria um bom parâmetro para avaliar a indicação do paciente ao uso de Emicizumabe, em decorrência de uma falha na indução de imunotolerância.

Ademais, quanto às características do fator VIII utilizado na indução de imunotolerância, foi utilizado o teste de *qui*-quadrado para verificar se o tipo de fator, plasmático ou recombinante, teria influência no desfecho do tratamento, falha ou sucesso. Além disso, foi calculado a quantidade de UI de FVIII utilizadas no tratamento de cada paciente a partir do esquema recomendado e da dose, a qual é calculada a partir do peso do paciente. A partir do valor da quantidade de UI de FVIII, foi aplicado um teste T não pareado, com o intuito de entender se há diferença na quantidade de fator utilizada entre os que tiveram e os que não tiveram indicação ao uso de Emicizumabe. Por fim, traçou-se uma curva ROC para verificar se é possível prever a indicação ao uso de Emicizumabe a partir dessa variável.

3.7 Aspectos Éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (CAAE 56638022.6.0000.8152), recebendo o parecer 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 Clínico-laboratorial e Descrição dos Tratamentos

Durante o período de abril a maio de 2022, foram coletados dados dos prontuários de pacientes portadores de hemofilia A que concluíram o tratamento de indução de imunotolerância entre setembro de 2012 e dezembro de 2021. Ao total, coletou-se dados de 20 prontuários e, em caso de ausência de informações pertinentes para esta pesquisa, utilizou-se o Coagulopatias Web e o próprio sistema do HEMOCE para coletar as informações restantes. Diante disso, foi possível perceber que dos 20 pacientes da amostra, todos (100%) apresentavam a forma grave da hemofilia A. A idade média em que os inibidores foram detectados pela primeira vez foi de 8 anos ($DP \pm 10,9$) e a mediana foi de 2 anos (intervalo entre 0,08 e 37 anos). A idade média em que esses pacientes começavam a ITI foi de 11,25 anos ($DP \pm 14,0$) e mediana de 4,5 anos (intervalo entre 1 e 49 anos). O tipo de FVIII mais comumente usado por esses pacientes foi o plasmático, utilizado por 13 pacientes (65%), enquanto o recombinante foi utilizado em apenas 7 pacientes (35%). É possível observar esses dados nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2. Perfil dos pacientes portadores de hemofilia A que finalizaram a ITI.

Paciente	Gravidade da Hemofilia A	Idade da 1ª Detecção do Inibidor	Idade no Início da ITI	Ano de Início da ITI	Tipo de FVIII utilizado na ITI	Classificação do Título do Inibidor
1	Grave	1 ano	5 anos	2012	Plasmático	Alto Título
2	Grave	2 anos	2 anos	2013	Plasmático	Alto Título
3	Grave	1 ano	2 anos	2012	Plasmático	Alto Título
4	Grave	1 ano	2 anos	2017	Recombinante	Alto Título
5	Grave	10 meses	1 ano	2019	Recombinante	Alto Título
6	Grave	23 anos	24 anos	2019	Recombinante	Alto Título
7	Grave	2 anos	2 anos	2017	Recombinante	Alto Título
8	Grave	7 anos	10 anos	2013	Plasmático	Alto Título
9	Grave	6 anos	6 anos	2012	Plasmático	Alto Título
10	Grave	13 anos	15 anos	2012	Plasmático	Alto Título
11	Grave	2 anos	20 anos	2017	Plasmático	Alto Título
12	Grave	1 ano	1 ano	2016	Recombinante	Alto Título
13	Grave	3 anos	4 anos	2015	Recombinante	Alto Título
14	Grave	1 ano	2 anos	2016	Plasmático	Alto Título
15	Grave	1 ano	2 anos	2015	Recombinante	Alto Título

16	Grave	6 anos	10 anos	2012	Plasmático	Alto Título
17	Grave	22 anos	25 anos	2012	Plasmático	Alto Título
18	Grave	1 mês	1 ano	2016	Plasmático	Alto Título
19	Grave	37 anos	49 anos	2014	Plasmático	Alto Título
20	Grave	29 anos	42 anos	2017	Plasmático	Alto Título

Tabela 3. Média, desvio padrão e mediana das Idades na 1ª Detecção do Inibidor e no início da ITI.

Variável	Média	Mediana (Intervalo)
Idade na 1ª Detecção do Inibidor	8 (DP \pm 10,9)	2 (0,08 – 37)
Idade no Início da ITI	11,25 (DP \pm 14,0)	4,5 (1 – 49)

Tabela 4. Quantidade de pacientes com hemofilia A grave, com diagnóstico de alto título e tipo de FVIII utilizado na ITI.

Variável	Número	Porcentagem (%)
Gravidade da Hemofilia A	20	100
FVIII Plasmático	13	65
FVIII Recombinante	7	35
Alto Título de Inibidor	20	100

Além disso, a partir dos dados coletados, foi possível traçar o perfil clínico-laboratorial desses 20 pacientes. Em média, o título prévio, ou seja, o título de inibidor antes do início da ITI, foi 30,83 UB/mL (DP \pm 59,46) e sua mediana foi 9,4 (intervalo entre 1 e 212,5). O pico histórico foi, em média, 626,54 UB/mL (DP \pm 1196,05) e a mediana foi 48 UB/mL (Intervalo entre 1,5 e 4096). O título do inibidor após 6 meses de ITI foi, em média, 112,59 UB/mL (DP \pm 291,89) e a mediana foi de 16,4 UB/mL (Intervalo entre 0 e 1382,4). O título ao final da ITI foi, em média, 43,99 UB/mL (DP \pm 74,50) e a mediana foi 0 (Intervalo entre 0 e 225,28). O tempo médio em que os pacientes ficaram em indução de imunotolerância foi de 28,15 meses (DP \pm 9,69) e sua mediana foi 32 meses (Intervalo entre 9 e 44). Ao longo do tratamento de ITI, a quantidade de FVIII utilizada por paciente foi, em média, 588.770 UI (DP \pm 546.090,61) e a mediana foi 310.500 UI (Intervalo entre 81.000 e 1.800.000). Dos 20 pacientes, 11 (55%) obtiveram sucesso no tratamento de indução a imunotolerância e 9 (45%)

obtiveram falha. Dos 11 que tiveram um desfecho bem-sucedido, 9 (45%) obtiveram sucesso total e 2 (5%) obtiveram sucesso parcial. Esses resultados podem ser observados nas tabelas 5, 6 e 7.

Tabela 5. Perfil Clínico-laboratorial dos pacientes e seu desfecho terapêutico.

Paciente	Título Prévio do Inibidor (UB/mL)	Pico Histórico (UB/mL)	Título após 6 meses (UB/mL)	Título Final	Tempo de ITI (Meses)	Desfecho Clínico	Quantidade de UI de Fator VIII utilizada
1	30,4	1024	178	172,8	41	Falha	205.000
2	10	3,8	2,3	0	21	Sucesso Parcial	189.000
3	1,7	12	2,7	0	22	Sucesso Total	224.400
4	12	41,6	10	22,08	36	Falha	324.000
5	6	4,1	0	0	9	Sucesso Total	81.000
6	2,5	51,2	4	0	20	Sucesso Total	1.560.000
7	9,6	48	16,8	0	44	Sucesso Total	264.000
8	14,4	37,6	22,4	6,6	33	Falha	1.089.000
9	2,8	243	20	0	24	Sucesso Total	288.000
10	1	1,5	0	0	9	Sucesso Total	189.000
11	212,5	3686	1382,4	225,28	34	Falha	1.428.000
12	187	665,6	76,8	134,4	31	Falha	279.000
13	14,4	819	217,6	121,6	33	Falha	396.000
14	4,6	16	38,4	0	33	Sucesso Total	396.000
15	60,8	691,2	174,1	172	33	Falha	297.000
16	9,2	14,4	10,85	1,05	34	Falha	612.000
17	20,8	16,8	0	0	15	Sucesso Parcial	450.000
18	3,8	4096	16	0	26	Sucesso Total	234.000
19	6,24	345,8	65,9	24	30	Falha	1.800.000
20	6,88	137,8	13,6	0	35	Sucesso Total	1.470.000

Tabela 6. Média, desvio padrão e mediana dos títulos de inibidor, tempo de ITI e Quantidade de UI total usada.

Variável	Média	Mediana (Intervalo)
Título Prévio do Inibidor (UB/mL)	30,83 (DP \pm 59,46)	9,4 (1 – 212,5)
Pico Histórico (UB/mL)	626,54 (DP \pm 1196,05)	48 (1,5 - 4096)
Título após 6 meses (UB/mL)	112,59 (DP \pm 291,89)	16,4 (0 - 1382,4)
Título Final (UB/mL)	43,99 (DP \pm 74,50)	0 (0 - 225,28)
Tempo de ITI (Meses)	28,15 (DP \pm 9,69)	32 (9 – 44)
Quantidade de Fator VIII utilizada (UI)	588.770 (DP \pm 546.090,61)	310.500 (81.000 - 1.800.000)

Tabela 7. Quantidade de pacientes por desfecho terapêutico.

Desfecho	Número	Porcentagem (%)
Sucesso Total	9	45
Sucesso Parcial	2	10
Sucesso (Total+Parcial)	11	55
Falha	9	45

Dos 9 pacientes que foram refratários à ITI, 7 fazem uso do Emicizumabe no HEMOCE. Dos pacientes que não foram contemplados com este tratamento no HEMOCE, apenas um não foi direcionado para o uso de Emicizumabe após uma avaliação multidisciplinar, a qual identificou que o paciente não teria adesão e compreensão do tratamento, enquanto o outro paciente, ao finalizar o tratamento de ITI, mudou-se para o estado do Piauí e lá deu continuação ao seu acompanhamento. Quanto ao perfil dos 7 pacientes que fazem uso de Emicizumabe, eles pesavam em média 55,43 Kg (DP \pm 33,59) e a mediana foi de 41 Kg (Intervalo entre 25 e 102). Antes do início do tratamento com o anticorpo monoclonal, 6 (85,7%) faziam uso de CCPa como agente *bypass*, enquanto apenas 1 (14,3%) fazia uso de FVIIa. Após o início do tratamento profilático, a dose de manutenção, em média, de Emicizumabe utilizada no tratamento

profilático é de 100,29 Mg ($DP \pm 35,57$) e sua mediana é de 90 Mg (Intervalo entre 60 e 150). Cerca de 4 (57,1%) pacientes fazem sua dose de manutenção do Emicizumabe em uma frequência semanal e 3(42,9%) fazem uso quinzenal. Durante o período em que foram analisados os prontuários, todos os 7 (100%) pacientes não relataram episódios hemorrágicos desde o início do tratamento com o Emicizumabe.

Tabela 8. Pacientes em uso de Emicizumabe e seu regime terapêutico.

Paciente	Agente <i>Bypass</i> Utilizado antes do Emicizumabe	Peso (kg)	Dose de Manutenção (Mg)	Frequência de Uso	Episódios hemorrágicos desde o Início do Tratamento?
4	CCPa	30	90	Quinzenal	Não
8	CCPa	102	150	Semanal	Não
11	CCPa	102	150	Semanal	Não
12	CCPa	41	60	Semanal	Não
13	FVIIa	30	90	Quinzenal	Não
15	CCPa	25	75	Quinzenal	Não
16	CCPa	58	87	Semanal	Não

Tabela 9. Média, desvio padrão e mediana do peso e da dose de manutenção.

Variável	Média	Mediana (Intervalo)
Peso (Kg)	55,43 ($DP \pm 33,59$)	41 (25 – 102)
Dose de Matutenção (Mg)	100,29 ($DP \pm 35,57$)	90 (60 – 150)

Tabela 10. Quantidade de pacientes para cada agente bypass, frequência de uso e presença de episódios hemorrágicos.

Variável	Número	Porcentagem (%)
Agente <i>Bypass</i> Utilizado antes do Emicizumabe - CCPa	6	85,7
Agente <i>Bypass</i> Utilizado antes do Emicizumabe - FVIII	1	14,3
Uso Semanal	4	57,1
Uso Quinzenal	3	42,9
Não ocorrência de episódios hemorrágicos desde o Início do Tratamento	7	100

4.2. Influência dos Preditores de Sucesso e a Correlação dos Inibidores com o Desfecho da ITI

Para verificar a influência de preditores de boa resposta foram escolhidos a avaliação dos seguintes preditores: título de inibidor prévio <10 UB/mL; pico histórico de inibidor < 200 UB/mL; idade < 8 anos ao início da ITI e início de IT antes de 24 meses do diagnóstico de inibidor (KRONER, 1999; DIMICHELE, 2009; COPPOLA, 2010). Considerando que os desfechos foram divididos como falha e sucesso (total + parcial), para a avaliação do primeiro preditor título de inibidor prévio <10 UB/mL, comprovou-se que, na população estudada, havia um maior índice de falha da indução de imunotolerância dentre os que apresentavam títulos prévios > 10 UB/mL e um maior índice de sucesso dentre os que apresentavam títulos prévios <10 UB/mL, com um $p < 0,001$.

Tabela 11. Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o título do inibidor antes do início da ITI.

Título do Inibidor antes do Início	Falha	Sucesso	Total	Valor de p
>10 UB/mL	7 (35%)	1 (5%)	8 (40%)	$p < 0,001$
<10 UB/mL	2 (10%)	10 (50%)	12 (60%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	

Quanto ao preditor pico histórico de inibidor < 200 UB/mL, o valor de $p = 0,065$ mostrou que não houve diferença significativa, indicando que o pico histórico de inibidor < 200 UB/mL não foi um bom preditor para a amostra analisada.

Tabela 12. Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o Pico histórico do Inibidor durante a ITI.

Pico Histórico	Falha	Sucesso	Total	Valor de p
>200 UB/mL	6 (30%)	2 (10%)	8 (40%)	$p < 0,065$
<200 UB/mL	3 (15%)	9 (45%)	12 (60%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	

Quanto o preditor Idade < 8 anos no início da ITI, o valor de P também mostrou que não houve diferença significativa ($p > 1,0$), indicando que a idade inferior a 8 anos não foi um bom preditor para a amostra analisada.

Tabela 13. Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com a idade ao início do tratamento < 8 anos.

Idade < 8 anos	Falha	Sucesso	Total	Valor de p
>8 anos	5 (25%)	7 (35%)	12 (60%)	$p > 1,0$
<8 anos	4 (20%)	4 (25%)	8 (40%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	

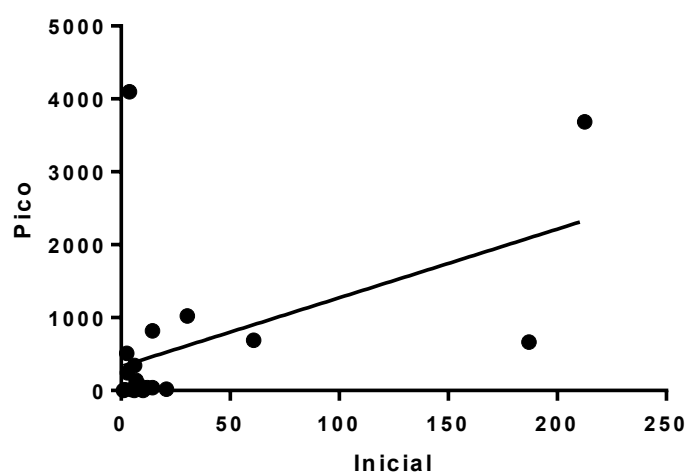
Quanto ao preditor Início de IT antes de 24 meses após diagnóstico de inibidor, o valor de P não foi significativo ($p = 0,336$), indicando que esse também não foi um bom preditor para a amostra analisada.

Tabela 14. Relação entre falha e sucesso da ITI de acordo com o início de ITI antes de 24 meses.

Início de ITI	Falha	Sucesso	Total	Valor de p
<24 meses	5 (25%)	9 (45%)	14 (70%)	p= 0,336
>24 meses	4 (20%)	2 (10%)	6 (30%)	
Total	9 (45%)	11 (55%)	20 (100%)	

Tendo em vista que, na população estudada, apenas o preditor título de inibidor prévio <10 UB/mL, realizou-se análises de correlação de Pearson deste preditor com o restante dos preditores que não foram significativos, com o intuito de verificar se haveria relação linear no comportamento das variáveis, obtendo um gráfico representado na figura 6. Porém, o título prévio < 10 UB/mL apenas se correlacionou com o pico histórico <200 UB/mL ($p = 0,0318$), apresentando uma correlação positiva de intensidade moderada ($r=0,5809$).

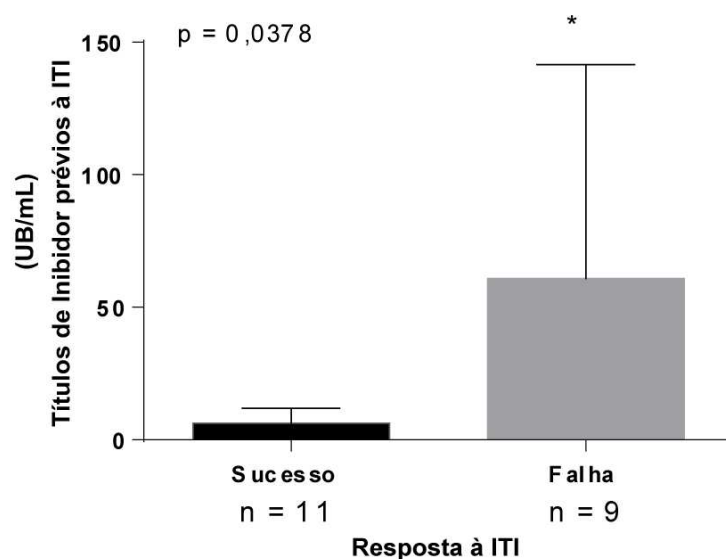
Figura 6. Gráfico da análise de correlação entre o pico histórico < 200 UB/mL e título do inibidor prévio ao início da ITI < 10 UB/mL ($r=0,5809$).



Fonte: autoria própria (2022).

Ao aprofundar as análises dos títulos do inibidor antes do início da ITI <10 UB/mL, que demonstram ser preditores de boa resposta baseado nos testes anteriores, verificou-se se os títulos prévios dos que obtiveram sucesso terapêutico se diferem daqueles que tiveram como a falha terapêutica. O gráfico ilustrado na figura 7 indica que essa diferença foi significativa ($p=0,0378$).

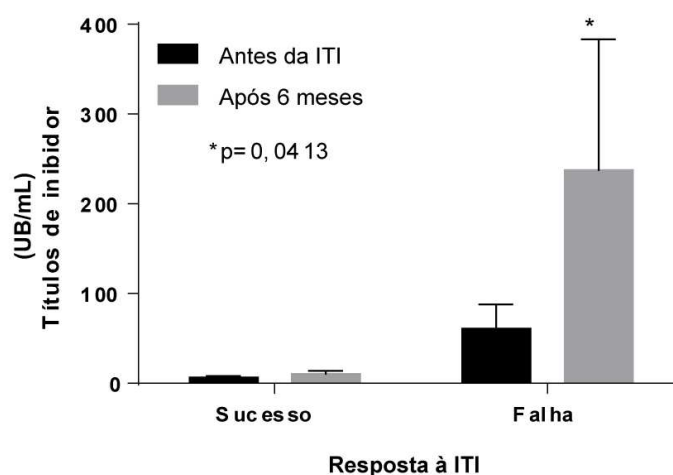
Figura 7. Gráfico que mostra a diferença da quantidade de pacientes que obtiveram sucesso e falha de acordo com os títulos do inibidor antes do início da ITI.



Fonte: autoria própria (2022).

No entanto, verificou-se que, para aqueles que apresentaram sucesso terapêutico, os títulos do inibidor após 6 meses não se diferenciaram estatisticamente dos títulos iniciais de inibidores, como representado na figura 8. Enquanto para aqueles que apresentaram falha terapêutica, os títulos de inibidor após 6 meses eram mais altos que os iniciais ($p = 0,0413$).

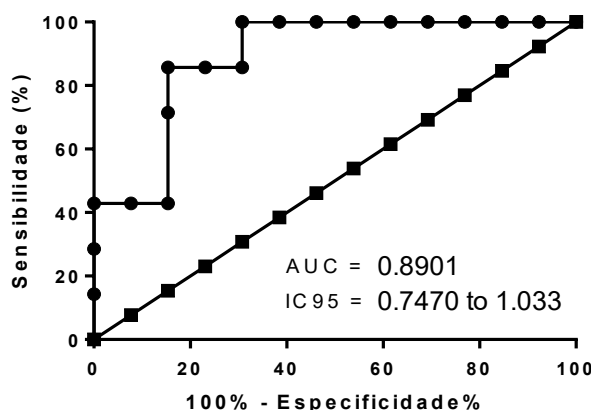
Figura 8. Gráfico que mostra a diferença de títulos dos inibidores antes do início da ITI e após 6 meses em pacientes que obtiveram sucesso e falha.



Fonte: autoria própria.

Diante disso, ao se traçar uma curva ROC, ilustrada na figura 9, levando em consideração os títulos de inibidor prévios à ITI < 10UB/mL, visto que, nas análises anteriores, este preditor esteve relacionado à falha terapêutica, apresentou resultados surpreendentes, sugerindo que ele pode ser utilizado, com aproximadamente 90% (AUC = 0,8901) de acurácia, como parâmetro de avaliação da possibilidade de indicação de Emicizumabe para a população analisada, em decorrência de uma falha terapêutica.

Figura 9. Curva ROC relacionando títulos de inibidores antes do início da ITI >10 UB/mL e indicados ao Emicizumabe após falha da Indução de Imunotolerância.



Fonte: autoria própria (2022).

Quanto ao uso de fator VIII plasmático ou recombinante, da população analisada, 13 fizeram uso de fator VIII plasmático, enquanto 7 fizeram uso de recombinante. O resultado obtido foi de que não há diferença no desfecho a depender desta variável ($p=0,370$).

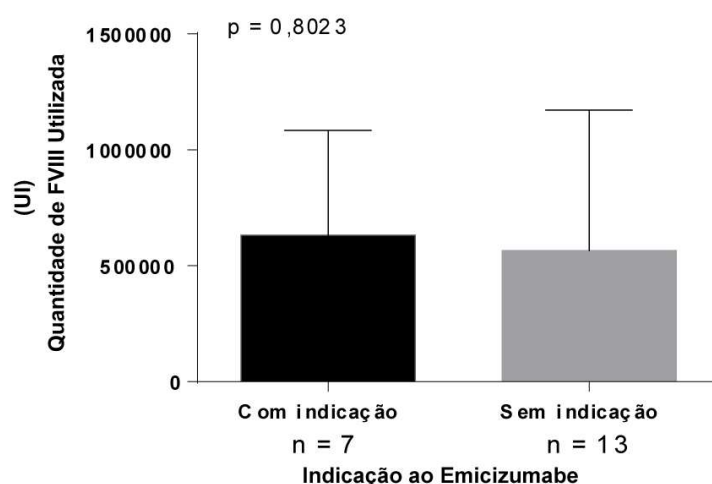
Tabela 15. Relação entre o tipo de FVIII usado e o desfecho terapêutico.

Fator	Falha	Sucesso	Total	Valor de p
Plasmático	5 (25%)	4 (20%)	9 (45%)	$p = 0,370$
Recombinante	8 (40%)	3 (15%)	11 (55%)	
Total	13 (65%)	7 (35%)	20 (100%)	

Quanto a indicação à profilaxia com o Emicizumabe, dos pacientes avaliados, 9 obtiveram falha na ITI e, dentre eles, 7 fazem uso do Emicizumabe no HEMOCE. Con-

siderando que a quantidade de UI de fator VIII utilizadas durante o tratamento podem ser um parâmetro para identificar uma possível falha na indução de Imunotolerância e, consequentemente, inclusão de um paciente como candidato ou não para uso do Emicizumabe, verificou-se se havia diferença da quantidade utilizada entre os que tiveram e os que não tiveram indicação ao uso de Emicizumabe. Porém, o resultado obtido, representado na figura 10, foi que não havia diferença significativa entre os grupos ($p=0,8023$).

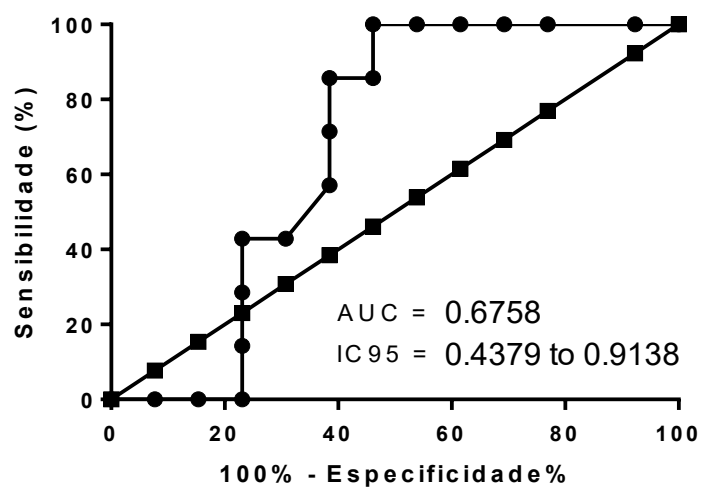
Figura 10. Gráfico que mostra a relação da quantidade de UI e uma possível falha terapêutica que levou à indicação ou não ao tratamento com o Emicizumabe.



Fonte: autoria própria (2022).

Por fim, traçou-se uma curva ROC, representada na figura 11, com o intuito de verificar se é possível prever a indicação de Emicizumabe de acordo com a quantidade de UI do fator VIII utilizada e o resultado sugere que há uma acurácia de 67,58%, ou seja, pacientes que recebem altas dosagem de FVIII são aqueles refratários à terapia que, possivelmente, são candidatos a receber Emicizumabe.

Figura 11. Curva ROC relacionando a quantidade de UI do FVIII como um possível parâmetro para a falha terapêutica na ITI, culminando na indicação ao tratamento com Emicizumabe.



Fonte: autoria própria (2022).

5. DISCUSSÃO

No HEMOCE, o protocolo de imunotolerância começou a ser aplicado a partir de setembro de 2012 e, como mostram os resultados, antes da atualização do protocolo em 2014 já eram inclusos pacientes acima de 10 anos na ITI, pois, cada caso era avaliado individualmente pela equipe multidisciplinar e, ao receber a aprovação do Ministério da Saúde, o paciente poderia iniciar a indução de imunotolerância.

Quanto ao perfil clínico-laboratorial dos pacientes portadores de hemofilia A que concluíram a ITI, a média de idade em que foi detectada o inibidor pela primeira vez foi de 8 anos ($DP \pm 10,9$), porém, apresentou um intervalo entre 0,08 e 37 anos, ou seja, entre 1 mês de idade e 37 anos. A justificativa para tal diferença pode estar no fato de que nos primeiros 150 dias após a exposição ao FVIII, há entre 20 e 50% de chance de desenvolver inibidor, sendo mais provável em pacientes menores de 18 meses (BRASIL, 2009).

O título prévio, ou seja, o título de inibidor antes do início da ITI, foi 30,83 UB/mL ($DP \pm 59,46$), porém, a medida recomendada para início do tratamento de indução de imunotolerância é <10 UB/mL (BRASIL, 2021). O que pode ter ocorrido para ter se obtido uma média tão alta pode ser devido à urgência de se começar alguns tratamentos antes do valor do inibidor abaixar para valores <10 UB/mL, motivo previsto pelo Protocolo do Ministério da Saúde. Além disso, A média de idade para o início da ITI foi de 11,25 anos ($DP \pm 14,0$), apesar do registro de DiMichele (2009) sugerir que iniciar a ITI antes dos 8 anos de idade aumentaria as chances de o paciente obter boa resposta ao tratamento.

O pico histórico foi, em média, 626,54 UB/mL ($DP \pm 1196,05$), o título do inibidor após 6 meses de ITI foi, em média, 112,59 UB/mL ($DP \pm 291,89$), título ao final da ITI foi, em média, 43,99 UB/mL ($DP \pm 74,50$). No estudo feito por Marinho *et al* (2021) na Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), de 17 pacientes em ITI analisados, o pico histórico foi, em média, 111,05 UB/mL, que por ser < 200 UB/mL, pode indicar maiores chances de sucesso. No presente estudo, o valor do pico histórico pode estar muito elevado em relação ao estudo de Marinho *et al* (2021) devido ao fato de existir alguns *outliers*, ou seja, que apresentaram um valor de pico histórico muito elevado em relação aos outros pacientes da amostra.

Além disso, O tempo médio em que os pacientes ficaram em indução de imunotolerância foi de 28,15 meses ($DP \pm 9,69$) e está de acordo com o tempo máximo de 33 meses de tratamento indicado pelo Protocolo de Uso de Indução de

Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor (2021). Ao longo do tratamento de ITI, a quantidade de FVIII utilizada por paciente foi, em média, 588.770 UI (DP \pm 546.090,61), a qual variava de acordo com o tempo de tratamento, com o esquema adotado e com o peso do paciente, além de como o organismo dele reage ao tratamento, sendo necessária o aumento da dose e, consequentemente, um aumento do custo do tratamento (ALEDORT, 2000).

Dos 20 pacientes analisados, 11 (55%) obtiveram sucesso no tratamento de indução a imunotolerância e 9 (45%) obtiveram falha. Dos 11 que tiveram um desfecho bem-sucedido, 9 (45%) obtiveram sucesso total e 2 (5%) obtiveram sucesso parcial, pois, ao final da ITI, apresentaram título de inibidor superior a 0,6 UB/mL e inferior a 2 UB/mL. Para fins de comparação, o estudo feito por Marinho *et al* (2021), no qual também foi feita coleta de dados de prontuários de pacientes que concluíram imunotolerância, no período entre 2012 e 2017, dos 17 pacientes analisados, apenas 3 obtiveram sucesso na ITI, dos quais 1 obteve sucesso total e 2 obtiveram sucesso parcial. Tendo em vista o resultado obtido por Marinho *et al* (2021), pode-se inferir que o tratamento de Imunotolerância realizado no HEMOCE têm apresentado bons desfechos terapêuticos, pois, o número dos que obtiveram sucesso conseguiu superar o número dos que obtiveram falhas, apesar da proximidade dos valores.

Quanto aos pacientes que foram refratários ao tratamento de indução de imunotolerância, como foi visto nos resultados, dos 20 pacientes, 9 foram refratários à indução de imunotolerância e 7 fazem o tratamento profilático com Emicizumabe pelo HEMOCE durante o período em que os dados foram coletados. Esses 7 pacientes pesam em média 55,43 Kg (DP \pm 33,59) e a dose de manutenção, em média, de Emicizumabe utilizada no tratamento profilático foi de 100,29 mg (DP \pm 35,57). A dose que cada paciente irá se infundir depende diretamente do peso e da frequência de uso, podendo variar entre 1,5 mg/Kg/semana a 3,0 mg/Kg/quinzena (BRASIL, 2021). Cerca de 4 (57,1%) pacientes possuem uma frequência de uso semanal e 3(42,9%) fazem uso quinzenal do Emicizumabe. Em geral, a frequência de uso depende da dose administrada e da melhor relação custo-benefício (BRASIL, 2021).

Além disso, antes do início do tratamento com o anticorpo monoclonal, os pacientes com hemofilia A refratários à indução de imunotolerância tinham como única opção de tratamento pelo SUS a profilaxia com agentes *bypass* (BRASIL, 2014). Então, da amostra analisada, antes de iniciaram o tratamento com o Emicizumabe, 6 (85,7%) faziam uso de CCPa, enquanto apenas 1 (14,3%) fazia uso de FVIIa. Porém, deve-se

cessar o uso de agentes bypass pelo menos 24h antes de iniciar o tratamento com Emicizumabe, em especial o CCPa, pois há casos que o uso concomitante de CCPa superior a 100 UI/kg/24 horas e Emicizumabe ocasionou microangiopatia trombótica e tromboembolismo venoso (BRASIL, 2021; EBBERT et al, 2019).

Durante o período em que foram analisados os prontuários, não havia relatos por parte de todos os 7 (100%) pacientes sobre a ocorrência episódios hemorrágicos desde o início do tratamento com o Emicizumabe, porém, é importante manter um bom acompanhamento desses pacientes, pois, já há casos em que houve o desenvolvimento de inibidores anti-Emicizumabe, diminuindo a eficácia do tratamento e fazendo com que os pacientes voltassem a ter episódios hemorrágicos (VALSECCHI et al, 2020).

Quanto à influência dos preditores de sucesso no desfecho terapêutico, dentre as variáveis do perfil clínico-laboratorial, os resultados mostraram que podem ser preditores de sucesso terapêutico: título prévio à ITI < 10 UB/mL e o pico histórico de inibidor < 200 UB/mL. Segundo os registros Immune Tolerance Study Group (KRONER, 1999) e The North American Immune Tolerance Registry (DIMICHELE, 2009), o título prévio à ITI < 10 UB/mL é um ótimo preditor de boa resposta para o tratamento de indução de imunotolerância e é recomendado no Protocolo do Ministério da Saúde que, em caso de paciente com título > 10 UB/mL, o início da ITI seja adiado até que os títulos de inibidor diminuam para < 10 UB/mL.

Além disso, na população estudada, a idade antes do início da ITI < 8 anos não se mostrou como bom preditor do desfecho terapêutico, sendo descartada a hipótese de que essas variáveis influenciariam na possibilidade de obtenção de uma boa resposta. Porém, nos estudos de Hay (2012) e DiMichele (2009), os quais possuem uma amostra maior, sugerem dar a devida atenção para essas variáveis ao ser proposto o tratamento de indução a imunotolerância. É considerado também como preditor por Hay (2012) e DiMichele (2009), o tempo < 24 meses entre a primeira detecção do inibidor e o início da indução de imunotolerância. No entanto, os resultados na amostra analisada não foram significativos, sendo rejeitada a hipótese de que o tempo entre a primeira detecção do inibidor e o início da ITI interferiu no desfecho terapêutico.

Quanto ao FVIII, sabe-se que a ITI se baseia em infundir altas doses de FVIII no hemofílico A com inibidor de alto título. Esse FVIII pode ser tanto plasmático, quanto recombinante. Suspeita-se, porém, que o FVIII recombinante possa ser responsável por estimular a formação de inibidores com títulos > 5 UB/mL mais frequentemente que o FVIII plasmático, podendo levar a uma falha terapêutica da ITI (VOLKERS *et al*,

2018). Da população estudada, 13(65%) fizeram uso de FVIII plasmático e 7(35%) fizeram uso de FVIII recombinante, mas a hipótese de que o tipo de FVIII influenciaria no desfecho terapêutico foi rejeitada.

Quanto à quantidade de FVIII utilizada durante o tratamento, a hipótese de que, na amostra analisada, a partir dessa variável seria possível prever uma possível falha terapêutica e, conseqüentemente, uma indicação ao uso do medicamento Emicizumabe foi rejeitada e a acurácia da curva Roc traçada foi de 67,58%, demonstrando ser um parâmetro pouco sensível para inferir uma possível falha terapêutica.

Os resultados obtidos mais condizentes com os registros *Immune Tolerance Study Group* (KRONER, 1999) e *The North American Immune Tolerance Registry* (DIMICHELE, 2009) , tendo em vista que na população estudada, foram de que havia um maior índice de falha da indução de imunotolerância dentre os que apresentavam títulos prévios > 10 UB/mL e um maior índice de sucesso dentre os que apresentavam títulos prévios < 10 UB/mL ($p < 0,001$), ou seja, a hipótese de que o título antes do início da ITI < 10 UB/mL é um bom preditor de sucesso do desfecho terapêutico foi aceita.

Diante disso, foi possível correlacionar o desfecho alcançado na ITI com os valores dos títulos do inibidor ao início do tratamento em pacientes com hemofilia A. Para tal, ao se traçar a curva ROC desse preditor, ela apresentou um ótimo resultado, indicando que este preditor pode ser utilizado, com aproximadamente 90% ($AUC = 0,8901$) de acurácia, como parâmetro de avaliação da possibilidade de indicação de Emicizumabe para a população analisada, em decorrência de uma falha terapêutica, ou seja, este parâmetro possui grande sensibilidade e especificidade, concordando com os estudos de Kroner (1999) e DiMichele (2009).

Ademais, Kroner (1999) e DiMichele(2009) também afirmam que o pico histórico < 200 UB/mL seria um bom preditor de sucesso para a ITI, entretanto, na amostra analisada, a relação entre esse preditor e o desfecho terapêutico não foi significativa. Porém, verificou-se que o título de inibidor prévio < 10 UB/mL pode ter uma relação linear com o pico histórico < 200 UB/mL, de intensidade moderada, apresentando uma correlação positiva de intensidade moderada, ou seja, títulos antes do início da ITI < 10 UB/mL também tendem a ter um pico histórico menor na amostra analisada.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo, foi possível avaliar o perfil clínico-laboratorial dos hemofílicos A com inibidor que finalizaram o tratamento de imunotolerância, identificando altos títulos de inibidor antes do início e no decorrer da ITI. Apesar dos altos títulos de inibidores, foi possível perceber que o número de pacientes que tiveram uma ITI bem-sucedida foi superior aos que foram refratários, apesar da pouca diferença numérica entre eles. Dos que obtiveram falha, a maioria faz uso de Emicizumabe no HEMOCE, recebendo uma dose de manutenção calculada de acordo com o peso e com frequência de uso semanal ou quinzenal. Dentre esses pacientes, não havia relatos de episódios hemorrágicos após o início do tratamento com o anticorpo monoclonal.

Quanto à influência dos preditores de sucesso, os resultados mostraram que o título de inibidor prévio $< 10\text{UB/mL}$ é de grande importância para determinar se o paciente terá uma boa resposta ao tratamento, pois, foi comprovado neste estudo a sua intensa correlação com o desfecho terapêutico, sendo fundamental seguir as orientações do Protocolo de Indução de Imunotolerância, o qual recomenda iniciar a ITI apenas quando os títulos de inibidores estiverem de 10 UB/mL , salvo em situações de urgência.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma amostra pequena, foi importante entender mais a fundo as características individuais e coletivas de cada tratamento realizado, perpassando também pelo perfil clínico-laboratorial de cada paciente, e, a partir desses dados, pode-se entender a importância do acompanhamento clínico da dosagem de inibidores e de seguir fielmente as diretrizes propostas nos Protocolos propostos pelo Ministério da Saúde.

Quanto aos pacientes que foram refratários à ITI e em uso de Emicizumabe no HEMOCE, o número da amostra é pequeno e o medicamento ainda é muito novo, então, pouco se sabe sobre como se dará a sua efetividade à longo prazo, mesmo que, por enquanto, todos os 7 pacientes não indicaram aparecimento de episódios hemorrágicos até o período em que foram coletados os dados.

Portanto, sugere-se que é necessário avançar os estudos na questão dos preditores de sucesso, principalmente nos títulos de inibidor antes de iniciar a indução à imunotolerância, como também aprofundar os conhecimentos sobre o Emicizumabe, pois, este ainda é um medicamento inovador e recente no mercado.

REFERÊNCIAS

ADAMKEWICZ J.; CHEN, D.C.; PAZ-PRIEL, I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, San Francisco, vol. 119, n.7, p. 1084-1093, 2019. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1688687>. Acesso em: 07 dez. 2021.

ANDRIKOVICS H. et al. Analysis of large structural changes of the factor VIII gene, involving intron 1 and 22, in severe hemophilia A. **Haematologica**, Budapeste, vol.88, n.7, p. 778–784, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12857556/>. Acesso em: 09 dez. 2021.

ALEDORT, L. M. Factor VIII inhibitors. Immune tolerance induction: is it cost effective? We know too little. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. New York, vol. 26, p. 189-193, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919412/>. Acesso em: 21 jun. 2022.

BLANCHETTE, V. S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12672>. Acesso em: 09 dez. 2021.

BOWYER, A.; KITCHEN, S.; MACLEAN, R. Effects of Emicizumab on APTT, one-stage and chromogenic assays of factor VIII in artificially spiked plasma and in samples from haemophilia A patients with inhibitors. **Haemophilia**, Sheffield, vol. 26, n.3, p.536-542, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13990>. Acesso em: 08 dez. 2021.

BRASIL, CONITEC. Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação E Insumos Estratégicos Em Saúde. **Protocolo de Uso de Emicizumabe para Tratamento de Indivíduos com Hemofilia A e Inibidores do Fator VIII Refratários ao Tratamento de Imunotolerância**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210708_Protocolo_de_uso_emicizumabe_CP_64.pdf. Acesso em: 07 dez. 2021.

COPPOLA, A. *et al.* Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. **Haemophilia**. Nápoles, vol.16, p. 13-19, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059564/>. Acesso em: 16 jun. 2022.

DARBY, S. C. *et al.* The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. Birmingham, vol. 2, p. 1047-1054, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15219185/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

DIMICHELE, D.; HAY C.R.M. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. New York, vol. 4, p. 2271-227, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2006.02127.x>. Acesso em: 22 jun. 2022.

DIMICHELE, D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. **Haemophilia**. New York, vol.15, p. 320-328, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18976249/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

EBBERT, P. T. *et al.* Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. **Haemophilia**. Pittsburgh, vol.26, p. 1-6, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31746522/>. Acesso em: 10 jun. 2022.

HAY, C. R. M.; DIMICHELE, D.M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. **Blood**. Manchester, vol.119, p. 1335-1344, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22101900/>. Acesso em: 21 jun. 2022.

KITAZAWA T. *et al.* A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. **Nature Medicine**, Shizuoka, vol.18, n.10. p.1570-1574, 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.2942>. Acesso em: 09 dez. 2021.

KNIGHT, T.; CALLAGHAN, M.U. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. **Therapeutic advances in hematology**, Detroit, vol. 9, n.10, p. 319-334, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187429/>. Acesso em: 09 dez. 2021.

KRONER, B. L. Comparison of the International Immune Tolerance Registry and the North American Immune Tolerance Registry. **Vox Sanguinis**. Rockville, vol. 77, p. 33-37, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10529685/>. Acesso em: 22 jun. 2022.

LEVY, G.G. *et al.* Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, vol.17, n.9, p.1470-1477, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/333352955_Safety_analysis_of_rFVII_a_with_emicizumab_dosing_in_congenital_hemophilia_A_with_inhibitors_Experience_from_the_HAVEN_clinical_program. Acesso em: 10 mai. 2022.

LJUNG, R. *et al.* Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. **European journal of haematology** vol. 102, n.2, p.111-122, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411401/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Inibidor em Pacientes com Hemofilia Congênita**. Brasília:

Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2021/arquivos/manual-de-diagnostico-e-tratamento-de-inibidores-em-pacientes-com-hemofilia-congnita>. Acesso em: 07 dez. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual de hemofilia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf. Acesso em: 07 dez. 2021.

MARINHO, A. O. *et al.* Tratamento de Hemofílicos A Grave Atendidos no Hospital de Hematologia da Fundação HEMOPE, com Inibidor de Fator VIII Através da Imunotolerância. **Ensaio e Ciência**, Recife, v. 25, n. 2, p. 252-258, 2021. Disponível em: <https://ensaioseciencia.pgsskroton.com.br/article/view/8277>. Acesso em: 27 jun. 2022.

MIHĂILĂ, R. The inhibitors – a challenge for the management of patients with hereditary haemophilia A. **Romanian Journal of Internal Medicine**, Sibiu, vol.56, n.3, p.143- 152, 2018. Disponível em: <https://sciendo.com/article/10.2478/rjim-2018-0013>. Acesso em: 10 dez. 2021.

MUTO, A. *et al.* Anti-factor IXa/X bispecific antibody (ACE910): hemostatic potency against ongoing bleeds in a hemophilia A model and the possibility of routine supplementation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Shizuoka, vol.12, n.2, p.206-213, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12474>. Acesso em: 08 dez. 2021.

PEYVANDI, F. *et al.* Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v.18, n.6, p. 1242-1255, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14784>>. Acesso em: 09 dez. 2021.

PIO, S. F.; OLIVEIRA, G.C.;REZENDE, S.M. 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: 09 dez. 2021.

SHIMA, M. *et al.* Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. **New England Journal of Medicine**. Massachusetts, vol.374, p. 2044-2053, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511769>. Acesso em: 09 dez. 2021.

SOTO, V.A.; CORTEZ, D. S.; GONZÁLEZ, M.S. Immunotolerance Induction Effectivity in hemophilia A Children and neutralizing Alloantibodies. **Revista Chilena de Pediatría**, Santiago, vol. 91, p. 232-238, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730542/>. Acesso em: 19 jun. 2022.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia**, Vellore, v.19, p. 1-47, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22776238/>. Acesso em: 10 dez. 2021.

VALSECCHI, C. *et al.* Characterization of the neutralizing anti-emicizumab antibody in a patient with hemophilia A and inhibitor. **Journal Of Thrombosis and Haemostasis**. Milão, vol.19, p. 711-718, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370499/#:~:text=A%20and%20inhibitor-,Characterization%20of%20the%20neutralizing%20anti%20emicizumab%20antibody%20in%20a%20patient,doi%3A%2010.1111%2Fjth>. Acesso em: 23 jun. 2022.

VOLKERS, P. *et al.* Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: Combined analysis of three studies. **Haemophilia**. Langen, vol. 25, p. 398-417, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066174/>. Acesso em: 27 jun. 2022.