

PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A
HEMATOLOGIA

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A E
DOENÇAS ASSOCIADAS AO USO DO FATOR VIII/RECOMBINANTE

MARCOS DO NASCIMENTO BENTES

Manaus/AM

2021

MARCOS DO NASCIMENTO BENTES

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A E
DOENÇAS ASSOCIADAS AO USO DO FATOR VIII/RECOMBINANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

Orientadora: Profa. Dra. Viviana Maria Araújo de Oliveira

Manaus/AM

2021

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

B475p Bentes, Marcos do Nascimento
Perfil epidemiológico de pacientes com hemofilia a e
doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante /
Marcos do Nascimento Bentes. Manaus : [s.n], 2021.
88 f.: color.; 21 cm.

Dissertação - Programa de Pós – Graduação em Ciências
Aplicadas a Hematologia - Universidade do Estado do
Amazonas, Manaus, 2021.
Inclui bibliografia
Orientador: Oliveira, Viviana Maria Araújo de

1. Hemofilia A. 2. Fator VIII. 3. Fator VIII
Recombinante. 4. inibidor de fator. I. Oliveira, Viviana
...Maria Araújo de (Orient.). II. Universidade do Estado do
Amazonas. III. Perfil epidemiológico de pacientes com
hemofilia a e doenças associadas ao uso do Fator
VIII/Recombinante

1 **ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 013/2020**
 2

 3 Ao quarto dia do mês de dezembro do ano de 2020, às 14h00, realizou-se no Auditório, Bloco A, 2º
 4 andar da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, sito Av.
 5 Constantino Nery, 4397 – Chapada, a Defesa de Dissertação de Mestrado do aluno **Marcos do**
 6 **Nascimento Bentes**, sob o título “**Perfil Epidemiológico de Pacientes com Hemofilia A e**
 7 **Doenças Associadas ao Uso do Fator VIII/Recombinante**”, tendo como orientador a Profa. Dra.
 8 **Viviana Maria A. de Oliveira**, segundo encaminhamento do Prof. Dr. Nelson Abraham Fraiji,
 9 Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia e de acordo
 10 com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca
 11 julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa,
 12 tendo sido atribuído a aluna o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.
 13

Membros	Parecer	Assinatura
Profª. Dra. Myuki Alfaia Esashika Crispim – Presidente - HEMOAM	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) ()	Assinatura: <u>Myuki A. Esashika Crispim</u> CPF: <u>180.464.522-20</u>
Profª. Andrea Monteiro Tarragô – HEMOAM	Aprovado(a) () Reprovado(a) (x)	Assinatura: <u>Andrea M. Tarragô</u> CPF: <u>797.410.892-04</u>
Profª. Dra. Cássia Rozária da Silva Souza – UEA	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) ()	Assinatura: <u>Cássia R. da Silva</u> CPF: <u>438694142-53</u>

14

15 O parecer final da Defesa de Dissertação foi :

16

17

18

19

20

21

22

23

 Aprovado Não Aprovado

Myuki A. Esashika Crispim
Presidente da Banca Examinadora

DEDICATÓRIA

A Deus, senhor e mantenedor de todas as coisas. A minha querida companheira, auxiliadora, amiga e incentivadora Cheila Lins Bentes. Aos meus filhos Raquel e Marcos Henrique agentes de mudança em minha trajetória de vida. A minha mãe, irmãos e irmãs, por sempre apoiarem meus sonhos. Aos colegas de mestrado, amigos angariados a medida que os estudos avançavam, verdadeiros suportes na loucura de estudar e trabalhar ao mesmo tempo.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Viviana Maria Araújo de Oliveira pela confiança, credibilidade e conselhos precisos nos momentos mais complicados.

Meu agradecimento ao Programa de Mestrado em Ciências Aplicadas à Hematologia e a Universidade do Estado do Amazonas – UEA, por investirem na qualificação profissional.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM, por ser a agência financiadora do projeto.

À Fundação HEMOAM pelo apoio e disponibilização do material de pesquisa. Aos funcionários desta respeitada instituição, pela maneira carinhosa com que nos receberam e forneceram as informações solicitadas.

Aos professores do Mestrado - eu seria ingrato se mencionasse nomes e olvidasse algum - peças fundamentais em meu aprendizado.

À Universidade Nilton Lins por conceder tempo para os estudos em meio ao turbilhão das disciplinas a serem ministradas.

RESUMO

Introdução: No Brasil, cadastrado no Ministério da Saúde, 12.983 pacientes com Hemofilia A. O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos, testes laboratoriais e diagnóstico diferencial. O tratamento é infundir o fator de coagulação ausente. Reações ao uso do fator podem incluir, manifestações alérgicas, doenças virais transfusionais e cerca de 30% dos pacientes desenvolvem aloanticorpos. Medidas preventivas devem ser realizadas na perspectiva de melhorar a saúde, qualidade de vida e adesão dos pacientes ao tratamento e redução de exposição a um alto número de doses do fator. **Objetivo:** Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A, investigando as doenças associadas ao uso do fator VIII e fator VIII recombinante na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. **Método:** Estudo epidemiológico, transversal descritivo retrospectivo e documental. Critérios de inclusão: Prontuário de pacientes com diagnóstico de hemofilia A, preenchidos com mais de 70% das informações. CAAE: 11986918.6.0000.0009. **Resultados:** Registrado no Ministério da Saúde, um quantitativo de 276 indivíduos com diagnóstico de Hemofilia A, no Amazonas. Incluído para análise deste estudo, 164 prontuários. As características sociodemográficas: gênero masculino, 99,4%, prevalência de adolescentes (28%) e jovens (26,8%), raça parda, 67,1%, ensino fundamental incompleto, 28,6%, ocupação: estudante, 42,7%. Condição clínica: 36,6% classificados com hemofilia A grave. Todos com diagnósticos, clínico e laboratorial. O grau de parentesco mais comum foi o de irmãos, 35,3%. Sintomas predominantes: hemartrose (70 / 45,4%), dor (49 / 31,9%), edema (37 / 24%) e artropatia (13 / 8,5%). O fator VIII Recombinante, administrado em 57 (34,8%) pacientes, enquanto o fator VIII plasmáticos em 46 (28,0%), sendo administrados doses de 2000UI a 2999UI. As complicações: artralgia (77,4%) e hemorragia (77,4%). **Conclusões:** Cuidados de boa qualidade dos profissionais de saúde, auxiliam na prevenção de complicações sérias, resultando em qualidade de vida ao hemofílico.

Palavras-chave: Hemofilia A, Fator VIII, Fator VIII recombinante, inibidor de fator.

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, registered in the Ministry of Health, 12.983 patients with Hemophilia A. The diagnosis is based on clinical findings, laboratory tests and differential diagnosis. Treatment is to infuse the missing clotting factor. Reactions to the use of the factor can include, allergic manifestations, transfusion viral diseases and about 30% of patients develop alloantibodies. Preventive measures must be carried out with a view to improving health, quality of life and patient compliance with treatment and reducing exposure to a high number of doses of the factor. **Objective:** Characterize the epidemiological profile of patients with Hemophilia A, investigating diseases associated with the use of factor VIII and recombinant factor VIII at the Hospital Foundation of Hematology and Hemotherapy of Amazonas. **Method:** Epidemiological, cross-sectional, retrospective and documentary study. Inclusion criteria: Medical record of patients diagnosed with hemophilia A, filled with more than 70% of the information. CAAE: 11986918.6.0000.0009. **Results:** Registered with the Ministry of Health, a quantitative of 276 individuals diagnosed with Hemophilia A, in Amazonas. 164 medical records included for analysis of this study. Sociodemographic characteristics: male gender, 99,4%, prevalence of adolescents (28%) and young people (26,8%), brown race, 67,1%, incomplete elementary school, 28,6%, occupation: student, 42,7%. Clinical condition: 36,6% classified with severe hemophilia A. All with diagnoses, clinical and laboratory. The most common degree of kinship was that of brothers, 35,3%. Predominant symptoms: hemarthrosis (70 / 45,4%), pain (49 / 31,9%), edema (37 / 24%) and arthropathy (13 / 8,5%). Recombinant factor VIII, administered to 57 (34,8%) patients, while plasma factor VIII to 46 (28,0%), with doses ranging from 2000 IU to 2999 IU. Complications: arthralgia (77,4%) and hemorrhage (77,4%). **Conclusions:** Good quality care by health professionals helps to prevent serious complications, resulting in quality of life for the hemophiliac.

Key words: Hemophilia A, Factor VIII, recombinant Factor VIII, factor inhibitor.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Genealogia da família real inglesa.....	15
Figura 2 – Etapa de ativação das plaquetas.....	20
Figura 3 – Esquema simplificado da cascata de coagulação.....	21
Figura 4 – Representação esquemática dos complexos procoagulantes.....	23
Figura 5 – Coagulação sanguínea.....	24
Figura 6 – Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares.....	27
Figura 7 – Manifestação da Hemofilia A.....	29
Figura 8 – Progresso na terapia da hemofilia	33
Gráfico 1 – Caracterização dos pacientes por gênero, FHEMOAM, 2020.....	46
Gráfico 2 – Caracterização dos pacientes por faixa etária, FHEMOAM, 2020.....	47
Gráfico 3 – Classificações das condições clínicas dos pacientes, FHEMOAM, 2020...52	
Gráfico 4 – Sinais e sintomas identificados nos pacientes, FHEMOAM, 2020.....	53
Gráfico 5 – Distribuição das doses por medicamentos, FHEMOAM, 2020.....	55
Gráfico 6 – Distribuição das complicações por medicamento Fator VIII e Fator VIII Recombinante, FHEMOAM, 2020.....	57

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Modelo de Matriz de Dados.....	44
Tabela 1 – Características socioeconômicas dos pacientes com Hemofilia A, cadastrados na FHEMOAM, Manaus, AM, Brasil, 2020.....	48
Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo a naturalidade, procedência e zona da capital, FHEMOAM, 2020.....	49
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes por naturalidade e procedência do interior do Amazonas, FHEMOAM, 2020.....	50
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes em relação as condições clínicas, FHEMOAM, 2020.....	52
Tabela 5 – Sinais e sintomas presentes nos pacientes, FHEMOAM, 2020.....	53
Tabela 6 – Distribuição dos medicamentos FVIII e FVIII Recombinante entre os pacientes em tratamento, FHEMOAM, 2020.....	54
Tabela 7 – Doses dos medicamentos, Recombinante e Fator VIII Plasmático, usados pelos pacientes, FHEMOAM, 2020.....	55
Tabela 8 – Distribuição das complicações dos pacientes por Fator VIII e Fator VIII Recombinante, FHEMOAM, 2020.....	56
Tabela 9 – Locais das Artralgias e Hemorragias nos pacientes, FHEMOAM, 2020.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDAS

ADP	Adenosina Difosfato
aPTT	Tempo de Tromboplastina
AT	Antitrombina
Ca ⁺⁺	Cálcio
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DDAVP	1-deamino- 8-D- arginina Vasopressina
DG	Diacilglicerol
DNA/ADN	Ácido Desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
EvW	von DiseaseWillebrand
FHEMOAM	Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
FII	Fator II / Protrombina
FIIa	Fator II Ativado / Trombina
FV	Fator V
FVII	Fator VII
FVIII	Fator VIII
FIX	Fator IX
FX	Fator X
FT	Fator Tissular
FvW	Fator von Willebrand

GDP	Guanina Difosfato
GTP	Guanina Trifosfato
H/h	Hora
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgCl	Imunoglobulinas de Cadeia Leve
IP3	Inositol Trifosfato
Mg/dL	Miligramas por Decilitro
MS	Ministério da Saúde
PAI	Inibidor Ativador Plasminogênio (PAI)
PC	Proteína C
PIP2	Fosfatidil Inositol
PS	Proteína S
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RNCH	Registro Nacional das Coagulopatias Hereditárias
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SIPPET	Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
t-PA	Ativador do Plasminogênio Tecidual
TAFI	Fibrinólise da Trombina
TP	Tempo de Protrombina

TS	Tempo de Sangramento
TT	Tempo de Trombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado
u-PA	Ativador do Plasminogênio do tipo Uroquinase
uPAR/CD87	Receptor Ativador do tipo Uroquinase (uPAR ou CD87)
UEA	Universidade do Estado do Amazonas
UI/mg	Unidade Internacional (International Units) / microgramas
WFH	World Federation of Hemophilia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Aspectos Gerais.....	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3 Fisiologia da Coagulação.....	17
1.3.1 Hemostasia Primária.....	18
1.3.2 Hemostasia Secundária.....	19
1.3.3 Sistema Fibrinolítico.....	28
1.4 Fisiopatologia da Coagulação.....	28
1.5 Diagnóstico Clínico.....	31
1.6 Diagnóstico Laboratorial.....	31
1.7 Tratamento	33
1.7.1 Terapia com Fator VIII e Fator VIII Recombinante.....	35
1.7.2 Novos Tratamentos.....	37
1.7.3 Complicações e Efeitos Colaterais dos Tratamentos.....	39
2. OBJETIVOS.....	41
2.1 Geral.....	41
2.2 Específicos.....	41
3. MATERIAL E MÉTODO.....	42
3.1 Tipo de Estudo.....	42
3.2 Local de Estudo.....	42
3.3 População.....	43
3.4 Coleta de Dados.....	44
3.5 Análise dos Dados.....	44
3.6 Comitê de Ética.....	45
4. RESULTADOS.....	46

5. DISCUSSÃO.....	58
6. CONCLUSÃO.....	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
8. ANEXOS E APÊNDICES.....	71
8.1 Anexo A – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE).....	71
8.2 Anexo B – Parecer do CEP.....	75
8.3 Anexo C – Carta de Anuência.....	81
8.4 Anexo D – Carta de Anuência / Autorização.....	82
8.5 Anexo E – Folha de Rosto.....	83
8.6 Apêndice A – TCUD	84
8.7 Apêndice B – TDCLE.....	85
8.8 Apêndice C – Instrumento de Coleta.....	86

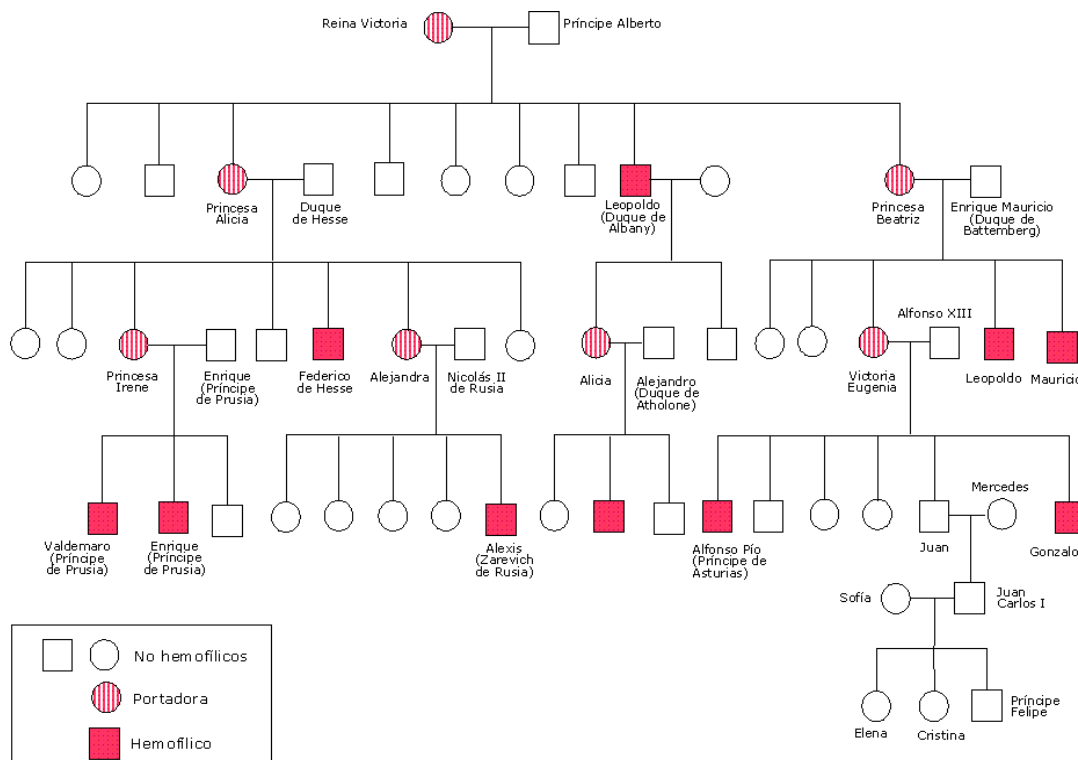
1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais

Nos escritos judaicos encontra-se registros descrevendo características semelhantes a doenças hemorrágicas. O Dr. John Conrad Otto publicou em 1803, o primeiro artigo sobre um transtorno de hemorragia familiar afetando somente os membros do sexo masculino. A doença hemorrágica recebe a denominação de hemofilia em 1828, durante os estudos realizados na Universidade de Zurique pelo estudante Friedrich Hopff e o Dr. Schonlein¹.

A hemofilia é uma doença de origem genética, que teve relação com a realeza, por ser detectada entre a monarquia inglesa, espanhola e alemã. No século XIX, a rainha Vitória, portadora do gene defeituoso, cromossomo X, transmitiu-a para três dos seus nove filhos, disseminando assim a patologia nas cortes da Europa. O esquema apresentado na figura 1, demonstra a relação dos portadores da hemofilia A, na genealogia da rainha e os membros da família real^{2,3}.

Figura 1 – Genealogia da família real inglesa



Fonte: Biología y Geología, 2013³

As mutações genéticas espontânea, em trabalho publicado por Pio et al (2009)⁴, nos pacientes com hemofilia A, responsáveis pela transmissão hereditária da doença, pode ocorrer na formação dos gametas de um dos progenitores na linhagem germinativa e persistir em todos os descendentes clonais ou ainda durante os primeiros estágios da embriogênese do indivíduo afetado por meio de mitoses sucessivas fazendo o portador possuir tantas células normais como alteradas, o chamado mosaicismo somático.

O gene que codifica o FVIII está localizado na extremidade do braço longo do cromossomo X, porção Xq28 e possui 186.000 pares de bases com 26 éxons e 25 íntrons. As mutações espontâneas já mencionadas ocorrem neste gene e são repassadas aos portadores⁴.

Assim, a transmissão hereditária quase exclusivamente ao gênero masculino por mães portadoras da mutação, classifica a hemofilia A como uma patologia ligada ao cromossomo X. As mulheres portadoras apresentam níveis baixos de fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX), evento este relacionado à inativação do cromossomo X “normal”, que não carrega a mutação associada à hemofilia é denominado lionização⁵⁻⁷. As alterações genéticas ocasionam transtorno funcional no FVIII na hemofilia A e fator IX na hemofilia B e outros agentes hemostáticos.

1.2 Epidemiologia

A World Federation of Hemophilia (WFH), estima a existência de cerca de 400.000 casos no mundo, apesar das poucas informações recebidas, principalmente as do Continente Africano. Segundo o MS do Brasil, existem 12.983 pacientes com Hemofilia A cadastrados no país, o que segundo a Federação Mundial de Hemofilia, representa a quarta maior população de pacientes com a doença⁸⁻¹⁰.

A Índia é o país com o maior número de hemofílicos registrados, com cerca de 18.000 hemofílicos, seguida dos Estados Unidos e China com cerca de 14.000 hemofílicos^{6,8,10}. A prevalência estimada de casos de hemofilia é de 1 caso para cada 5.000 em 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A. A região norte apresenta 804 casos, sendo 276 no estado do Amazonas⁹.

1.3 Fisiologia da Coagulação

A lesão do endotélio ocasiona contração do vaso, assim colágeno e Fator de von Willebrand (FvW) são expostos, o que ativa as plaquetas, formando um tampão plaquetário primário. As proteínas da coagulação reforçarão esse trombo com a formação de fibrina¹¹⁻¹⁹.

O início do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que não estão presentes normalmente no interior do vaso, resultado de lesão estrutural ou alterações bioquímicas. Qualquer que seja o evento desencadeante, o início da coagulação ocorre devido à expressão do Fator Tecidual ao espaço intravascular¹¹⁻¹⁵.

A hemostasia é um equilíbrio que ocorre entre as proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes, que mantém tanto a fluidez do sangue no sistema vascular, como o controle de hemorragia e dissolução de coágulos no organismo. Modificações nesta dinâmica desencadeiam patologias, dentre elas, a hemofilia e a trombofilia^{15,16}.

O sistema hemostático é responsável pela estabilidade entre coagulação e fibrinólise, visa reparar eventos micro hemorrágicos, ativa a cascata de coagulação, forma coágulo e repara a lesão vascular sofrida. Todo o processo hemostático está direcionado a manter o equilíbrio do ambiente interno através da ativação, amplificação e inibição da coagulação e fibrinólise, ocorrendo em três etapas^{14,15,17-19}:

- a) **Hemostasia Primária:** contração vascular, com objetivo de reduzir o fluxo no local da lesão, apresentação de colágeno e Fator von Willebrand ativando plaquetas, para a formação de tampão plaquetário;
- b) **Hemostasia Secundária,** na presença de fatores presentes no sangue, inicia-se uma cascata de coagulação para a formação de tampão mais eficiente e;
- c) **Sistema fibrinolítico:** degradação da fibrina.

1.3.1. Hemostasia primária

A estrutura vascular é formada de três túnicas²⁰:

Túnica íntima – formada por fibras musculares, colágenas, elásticas e glicoproteínas, de carga elétrica negativa, impede a criação de trombos, devido atividade anticoagulante, como heparan sulfato – proteoglicana que precipitam o inibidor primário da trombina, a antitrombina; trombomodulina, prostaciclina, ativam o plasminogênio, transformando em plasmina, desagregação dos trombos, inibidor do fator tissular e pró-coagulante;

Túnica média – composta por fibras colágenas, elásticas e reticulares, fibroblastos e células musculares lisas, ligadas ao tecido conjuntivo;

Túnica externa ou adventícia – constituída por tecido conjuntivo frouxo (fibras colágenas de tipo I e elásticas).

O megacariócito, célula da medula óssea é o precursor da plaqueta denominada de trombótico, sendo essencial na cascata de coagulação^{13,16,20}. Na integridade do endotélio vascular as plaquetas circulantes contribuem para a hemostasia, sendo ativadas em caso de lesão endotelial, irão aderir a região que sofreu a injúria para formação de trombo plaquetário visando conter o sangramento¹⁵⁻²¹.

As plaquetas liberam serotonina para agir na vasoconstrição, aumentam de tamanho, modificam sua estrutura e liberam substâncias para atrair o maior número de plaquetas para adesão (ligação das plaquetas ao endotélio) e agregação (ligação das plaquetas) esse mecanismo começa com^{11-19,21}:

a) Membrana externa, ligação aos receptores específicos: fatores agonistas (trombina, adenosina difosfato (ADP), tromboxane A₂, serotonina, prostaglandinas) e o fator de ativação plaquetária;

b) Alterações morfológicas: edema e reorganização do citoesqueleto (pseudópodes);

c) Ativação de outras plaquetas: convertem os compostos fosforilados em mensageiros intracitoplasmáticos, para ativar o maior quantitativo de plaqueta para aderir ao endotélio lesado;

d) Shear stress: atrito e colisão entre as plaquetas circulantes entre si e o endotélio;

e) Citoplasma da plaqueta: são ativadas as proteínas ligadoras de guanina (proteínas G) que irão se unir as moléculas de guanina difosfato (GDP);

f) A GDP é substituída pela guanina trifosfato (GTP), que interage com a enzima fosfolipase C;

g) A fosfolipase C, quebra a ligação na molécula do fosfatidil inositol (PIP₂) e dar origem ao: inositol trifosfato (IP₃), que aumenta o cálcio intracitoplasmático e o diacilglicerol (DG), que ativa a proteína cinase C. Esse processo altera conformação da GP IIb/IIIa, para atuar no fibrinogênio e promover interação entre plaquetas;

h) O cálcio é responsável por estimular a fosfolipase A₂, liberando o ácido araquidônico, o que inicia a síntese de prostaglandinas e de tromboxane A₂;

i) O tromboxane A₂, recruta novas plaquetas para o local de formação do tampão plaquetário a fim de se evitar a perda de sangue. As etapas de ativação plaquetária estão apresentadas na Figura 2.

1.3.2 Hemostasia Secundária

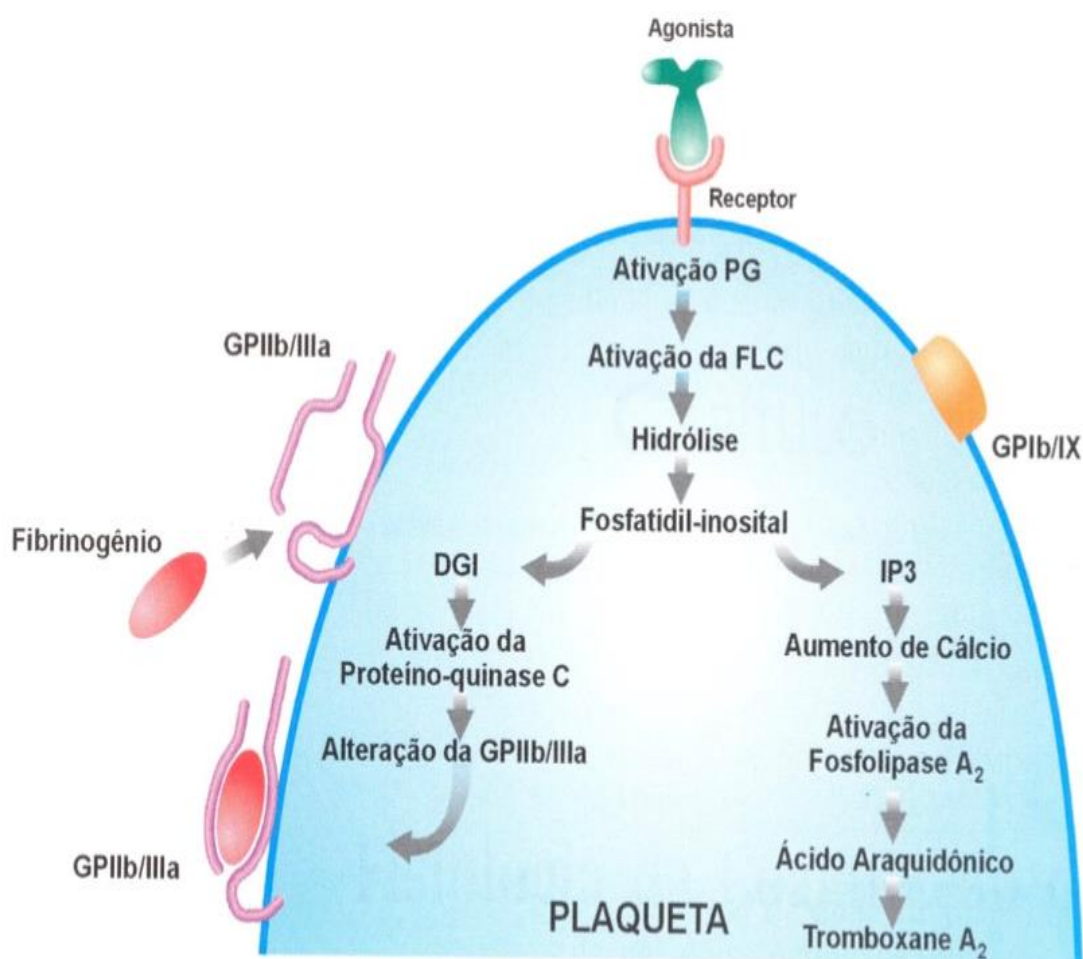
A clássica hipótese da cascata da coagulação foi proposta por Macfarlane, Davie & Ratnoff, em 1960 a 1970, para descrever a fisiologia da coagulação sanguínea¹¹⁻¹⁴.

Em sua formação, o coágulo de fibrina, é o resultado de interações complexas entre proteases plasmáticas e seus cofatores formando Protrombina o que por sua vez gera Trombina, um regulador importante da hemostasia, convertendo Fibrinogênio em Fibrina^{15,17-19}.

Designado pelo Comitê de Nomenclatura de Fatores de Coagulação Sanguínea, visando facilitar a compreensão, nomeou as proteínas que participam na cascata de coagulação, por um numeral romano, e ao ser ativada, fosse acrescido após o número romano a letra “a”. Essas proteínas plasmáticas são sintetizadas no fígado. “Os fatores II, VII, IX e X são dependentes da vitamina K e circulam na forma inativa”²².

As etapas de ativação plaquetária mencionadas por Verrastro²³, estão demonstradas na Figura 2²³.

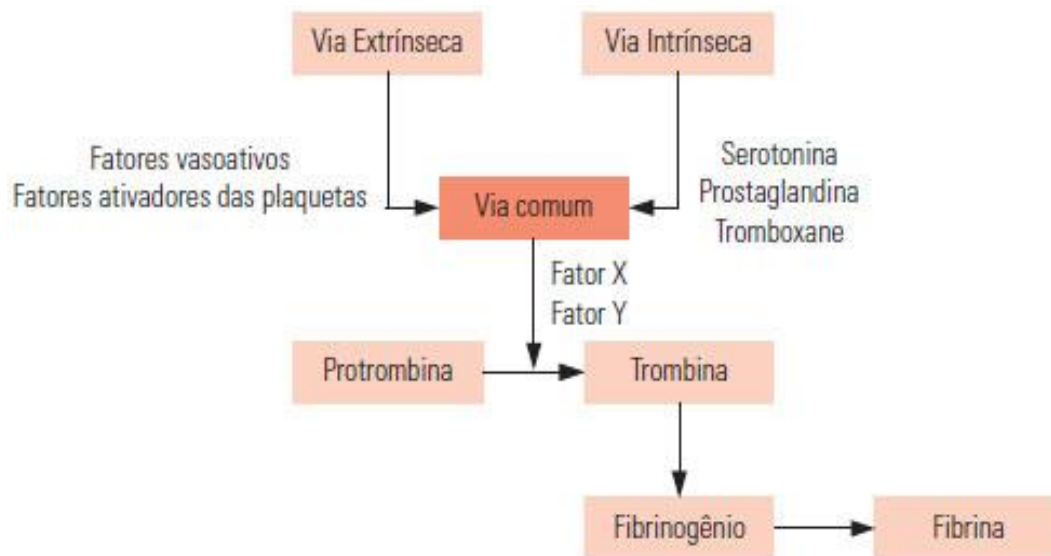
Figura 2 – Etapa de ativação das plaquetas



Fonte: Verrastro, 2002⁽²³⁾

Pesquisadores na década entre 1960 e 1970, propuseram o modelo Cascata de Coagulação, como um processo enzimático sequencial e limitado na superfície da plaqueta, descrito pelas vias intrínseca e extrínseca, convergindo para a via comum^{11-19,21,23}. Na Figura 3²¹ é demonstrado um esquema simplificado da cascata de coagulação, descrevendo cada via a seguir^{14,15,17-21}:

Figura 3 – Esquema simplificado da cascata de coagulação



Fonte: Carvalho & Marchi, 2013⁽²¹⁾

- **Via Extrínseca:** O complexo extrínseco de tenase, dessa via tem início com o fator tecidual (FT) liga-se ao fator VII. O FVIIa ativa o FX. O fator IX e o fator X são ativados pelo complexo FVIIa-FT no FIXa e FXa para amplificar o sistema do fator VII. O fator X em ação ativa a protrombina (fator II).
- **Via Intrínseca:** Início com a lesão endotelial, contato com carga elétrica negativa na superfície interagindo com os fatores de contato. Ativação por contato do fator XII, pré-caliceína (serinoprotease) e cininogênio. O fator XIIa atua no fator XI, convertendo-se em FXIa, com o auxílio íons Ca^{++} ativa o fator IX. O complexo "Intrínseco Tenase" é constituído por FIXa formado com os íons FVIIIa, Ca^{++} e os fosfolipídios, para ativação do fator X em FXa.

- **Via Comum:** Ligação do fator Xa juntamente com o FVa, na presença do Ca^{++} irão ativar o FII (protrombina) que se transforma em FIIa (trombina). As plaquetas ativadas para produção do complexo de protrombinase, formando trombina a partir da protrombina (FII). A trombina (FIIa) libera o fator VIII, que circula ligado ao FvW. A trombina produzida ativa o fator XIII e o inibidor ativável da fibrinólise da trombina (TAFI). A trombina e a plasmina contribuem nas etapas finais da ativação da coagulação e do sistema de fibrinólise, resultando em alterações na concentração de fibrinogênio, na formação de fibrina e nos produtos da degradação da fibrina.

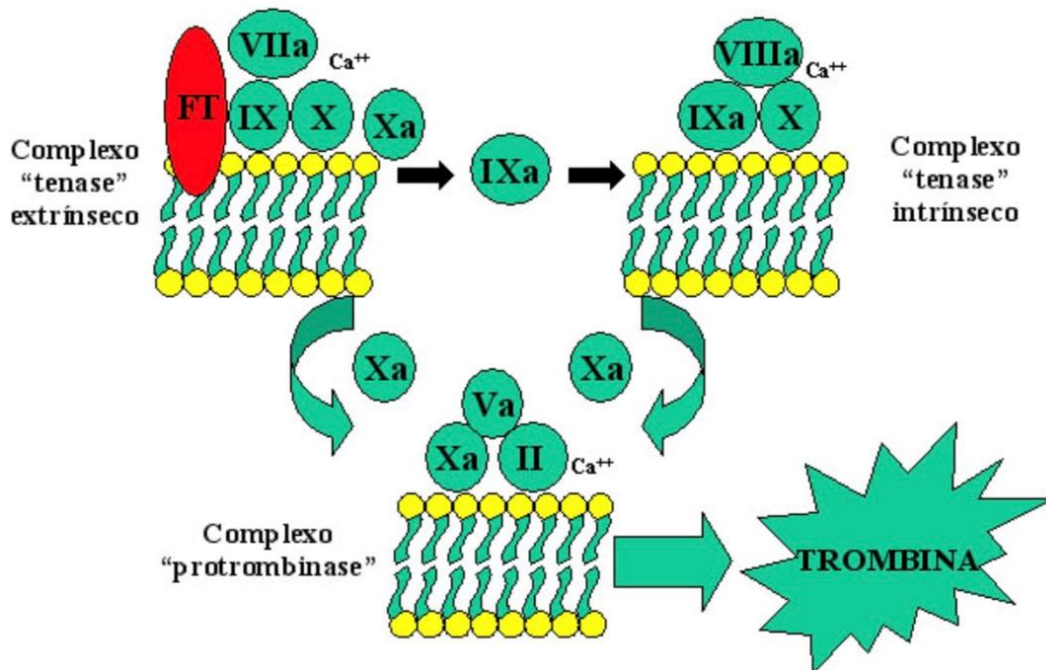
Estudos observacionais experimentais e clínicos revelam a hipótese da cascata que tal divisão intrínseco/extrínseco apresentada, possui caráter e valor didático apenas, sendo entendida como inadequada do ponto de vista da fisiologia da coagulação por não exprimir completamente como se desencadeia *in vitro*. Atualmente foi desenvolvido um modelo baseado em superfície celular, que destaca a interação dos fatores de coagulação com superfícies celulares específicas^{12,14,15,18}.

Atualmente aceita-se que mecanismos hemostáticos, de caráter relevante estejam associados a três complexos enzimáticos Procoagulantes, envolvendo Serinoproteases dependentes de Vitamina K (fatores II, VII, IX e X) associadas a cofatores (V e VII) todos localizados na superfície da membrana e que contém fosfolipídios, representação esquemática na Figura 4^{11,14,15}.

Por ser um processo fisiológico complexo, ocorrem eventos subsequentes e integrados, envolvendo vários componentes presentes tanto na corrente sanguínea (plaquetas, fibrinogênio, proteínas, anticoagulantes naturais), bem como os resultantes da lesão vascular. Seu objetivo final é cessar a hemorragia, prevenir trombose e manter o fluxo sanguíneo, conforme os passos descritos abaixo^{12-15,17-19} e esquematizado na Figura 5¹¹.

O endotélio danificado é o precursor para a ativação da cascata. A vasoconstrição, agregação de plaquetas, proteínas transmembranas expressando fator tissular, proteínas plasmáticas até a formação de plasmina, agentes importantes para a manutenção da hemostasia, são sequenciados a seguir^{15,19}:

Figura 4 – Representação esquemática dos complexos procoagulantes



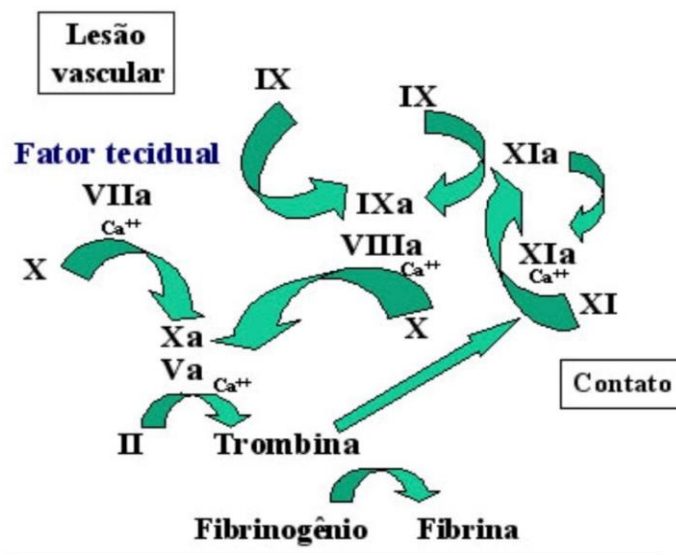
Fonte: Franco, 2001⁽¹¹⁾

- ✓ No estado de hemostasia as células endoteliais, expressam propriedades anticoagulantes e, quando ocorre uma lesão vascular, inicia-se o processo de coagulação;
- ✓ No endotélio ocorre vasoconstrição local, adesão, ativação e agregação plaquetária;
- ✓ A proteína transmembrana das células do fibroblasto do subendotélio, expressa o fator tissular (glicoproteína de membrana), unindo-o aos fatores FVII e FVIIa;
- ✓ O complexo formado desencadeia reações bioquímicas de ativação e inativação;
- ✓ Participam deste processo as proteínas plasmáticas (zimogênios de serinoproteases e cofatores), células (plaquetas e células endoteliais) e íons (o cálcio é o principal);
- ✓ A clivagem do Fator IX e o fator X, substratos do FT-FVIIa, resulta na produção de FIXa e FXa, e subsequente formação de trombina e fibrina;
- ✓ Formação apropriada de trombina e coágulo constituído por plaquetas e fibrina (conversão da molécula fibrinogênio), proporcional à injúria vascular sofrida;

- ✓ O coágulo de fibrina sofre ação do FXIII (fator estabilizante da fibrina), por ser frágil e friável;
- ✓ Simultâneo ao processo inicia-se o reparo do tecido lesionado e a liberação de ativadores do endotélio, para manutenção da integridade vascular;
- ✓ Formação de plasmina, uma enzima ativa do sistema fibrinolítico endógeno, que inibe o crescimento de fibrina e restaura o fluxo sanguíneo. Sua ação origina os produtos de degradação da fibrina e os dímeros;
- ✓ O desequilíbrio no processo da hemostasia, pode ocasionar manifestações hemorrágicas ou trombóticas.

A formação do coágulo de fibrina na lesão do endotélio é algo extremamente crítico para a integridade vascular. Os mecanismos envolvidos nesse processo, devem ser regulados de forma simultânea, para que a perda sanguínea e a consequente formação de trombos não gerem prejuízos à hemostasia com a excessiva formação de fibrina¹⁷.

Figura 5 – Coagulação sanguínea



Fonte: Franco, 2001⁽¹¹⁾

Além do modelo da cascata, mas recente se aceita o modelo baseado na superfície celular também chamado de modelo celular de coagulação^{12-15,17-19}. Neste modelo, no endotélio após sofrer lesão, as plaquetas se aderem ao local e envolvem receptores e

moléculas circulantes solúveis. As células endoteliais, lesionadas, expõem micropartícula e o FT na circulação sanguínea¹².

Atuando como receptor e cofator do FVII, e por ser uma proteína transmembrânica, o FT é expresso em células ao redor do leito vascular, como as células do músculo liso e fibroblastos. As plaquetas, leucócitos e endotélio durante a ativação ou morte, liberam micropartículas que participam nos processos trombóticos^{11,19}.

Ao acontecer um desequilíbrio da hemostasia, provocado por uma lesão endotelial, considera-se a interrelação dos processos físicos, celulares e bioquímicos atuando concomitantemente em vários mecanismos¹³. A injúria vascular ativa a coagulação sanguínea, que irá desencadear “uma sequência de eventos que leva à contenção do coágulo, cicatrização da ferida, dissolução do coágulo, regeneração tecidual e remodelamento”²².

O modelo baseado em superfície celular divide a coagulação sanguínea nas seguintes fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização ou estabilização do coágulo, visando a fluidez do sangue restrito ao espaço vascular. Os mecanismos expressos em cada fase são^{12-15,17-19}:

- **Fase de iniciação:** Os fibroblastos e as células musculares que circundam o endotélio, expressam o FT em sua membrana plasmática, ao ser expostas aos componentes sanguíneos no sítio da lesão, o fator é ativado. O FT se liga à FVII para formar o complexo FT/FVIIa, estimulando o FX e FIX, transformando em FXa e FIXa. O FXa une-se ao seu cofator FVa formando o complexo protrombinase que converte a protrombina (FII) em trombina, sendo insuficientes para completar o processo de formação do coágulo de fibrina, mas essencial para a fase de amplificação da coagulação.
- Nessa fase o FT é ativado por lesão vascular ou por ativação endotelial através de substâncias químicas, citocinas ou em processos inflamatórios. O endotélio e os monócitos ativados podem expressar o FT nos casos de estímulos pró-inflamatórios.

- **Fase de amplificação:** a trombina formada pelo FT ativa plaquetas ligadas ao colágeno subendotelial (glicoproteína Ia/IIa) e complexo FVIII/FvW. Alteração da permeabilidade da membrana plaquetária, ocasiona a entrada de íons cálcio e saída de substâncias quimiotáticas, atraindo os fatores da coagulação para sua superfície e liberando o FV.
- A trombina ativa os cofatores FV e FVIII para amplificar atividade protrombinase, ativa o FVIII, que é um cofator do FIXa, para manter a expressão do FXa, e a trombina ativa o FXI. Nesse momento da superfície plaquetária vai expressar os fatores ativados: Va, VIIIa e IXa. “O complexo FVIII/FvW é dissociado, permitindo o FvW mediar a adesão e agregação plaquetárias no sítio da lesão”¹³.
- **Fase de propagação:** recrutamento do maior número de plaquetas ao local da lesão do endotélio, produção dos complexos tenase e ativação da protrombinase. O FIXa liga-se ao FVIIIa, na superfície plaquetária gerando o complexo tenase, que ativa o FX. A conversão de FX em FXa, leva à formação de Complexo FXa/FVa + Ca que catalisará a conversão de Trombina, responsável pela clivagem do fibrinogênio solúvel em monômeros de fibrina.
- **Finalização ou Estabilização do coágulo:** trombina ativará o FXIII para conferir cadeias covalentes de fibrina para formação de coágulos e TAFI (forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI, para inativar os fatores ativados). O inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT), são anticoagulantes naturais que controlam a ativação da coagulação. Ativada pela trombina a PC expressa a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A PS atua como cofator da PC ativada. A AT, é inibidora da trombina e outras serino proteases, tais como FIXa, FXa, FXIa e FXIIa.
- As células endoteliais criam uma variedade de glicosaminoglicanos (sítios de ligação), de alta afinidade, para a AT, importantes na inativação da trombina. O coágulo formado deve limitar-se ao sítio da lesão evitando oclusão do espaço vascular.

O modelo baseado na superfície celular, nos fornece um atual entendimento da fisiopatologia do mecanismo que causa a hemofilia. Ele sugere que o fator X ativado gerado pelo complexo FT/VIIa não produz resultados suficientes, na superfície da célula,

para evitar a hemofilia. Segundo tal modelo, a Hemofilia é resultado de uma deficiência de geração do Fator X ativado na superfície das plaquetas, o que resulta na falha da produção de trombina^{12-15,17,18}.

Figura 6 – Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares

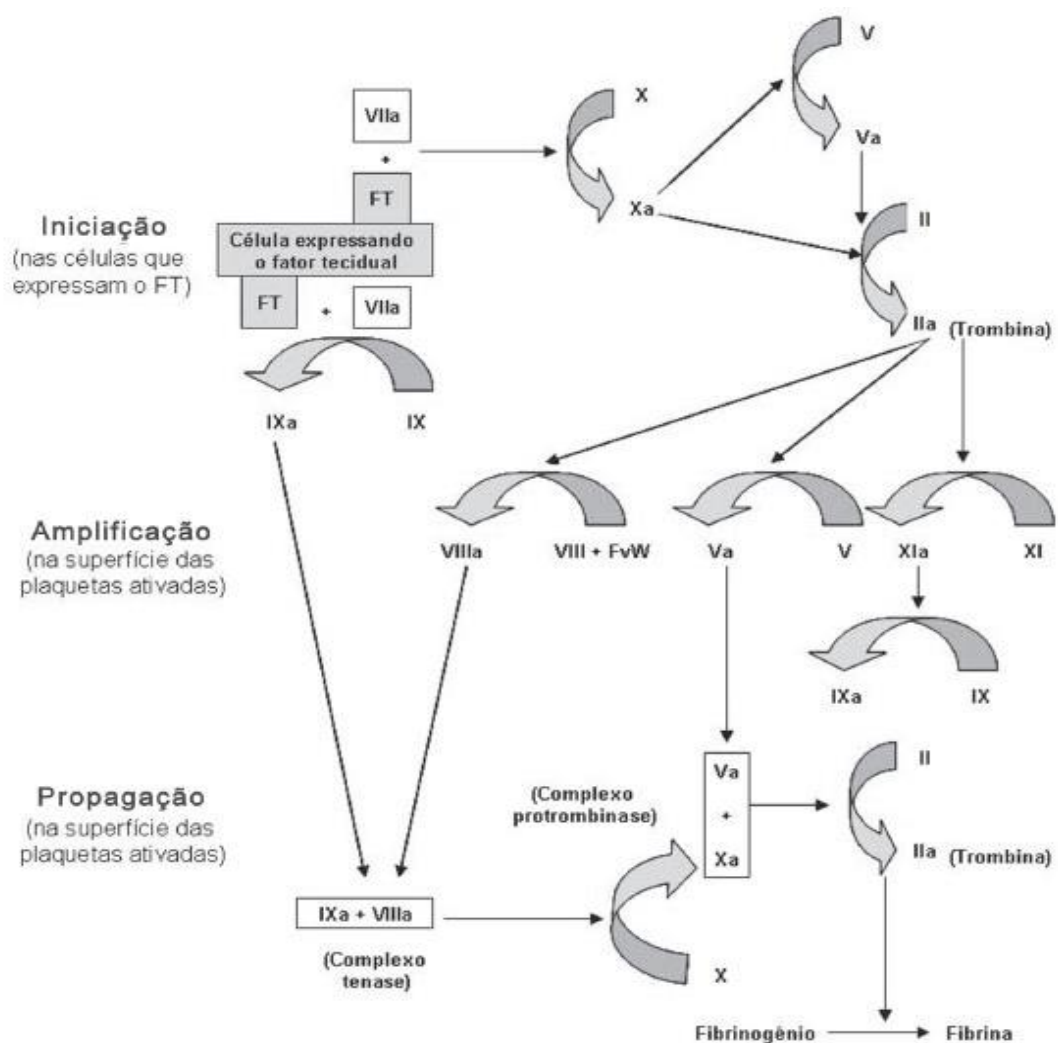


Figura 1. Representação do modelo de coagulação baseado em superfícies celulares compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação. Traduzido e adaptado por Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. Retina. 2009;29(1):1-7⁽¹⁴⁾

Pacientes com esta deficiência apresentam as fases da coagulação de iniciação e de amplificação normais, sendo até mesmo capazes de formar o tampão plaquetário inicial,

porém são incapazes de gerar uma quantidade suficiente de trombina na superfície das plaquetas para estabilizar o coágulo de fibrina¹²⁻¹⁵, conforme figura 6¹⁴.

1.3.3 Sistema fibrinolítico

A reação capaz de romper a cascata de ativadores e inibidores enzimáticos que regulam a conversão de plasminogênio em plasmina, que irá degradar a fibrina, limitar a propagação de trombos e proteólise dos formados, define o sistema fibrinolítico^{11,15}. Alterações no sistema de fibrinólise, como o aumento na atividade, propicia o surgimento de patologias hemorrágicas e falha no mecanismo que predispõe à trombose¹⁹.

Os ativadores de plasminogênio são liberados em resposta a trombina e nas circunstâncias que geram estase venoso. O sistema plasminogênio/plasmina também atua na “remodelagem da matriz extracelular, crescimento e disseminação tumoral, cicatrização e infecção”¹¹. A fibrinólise é a fase final de todo o processo que teve início com a injúria sofrida pelo endotélio vascular, visando limitar a formação de coágulos^{12,14,17,20}, que se divide nas seguintes fases^{13,15,17}:

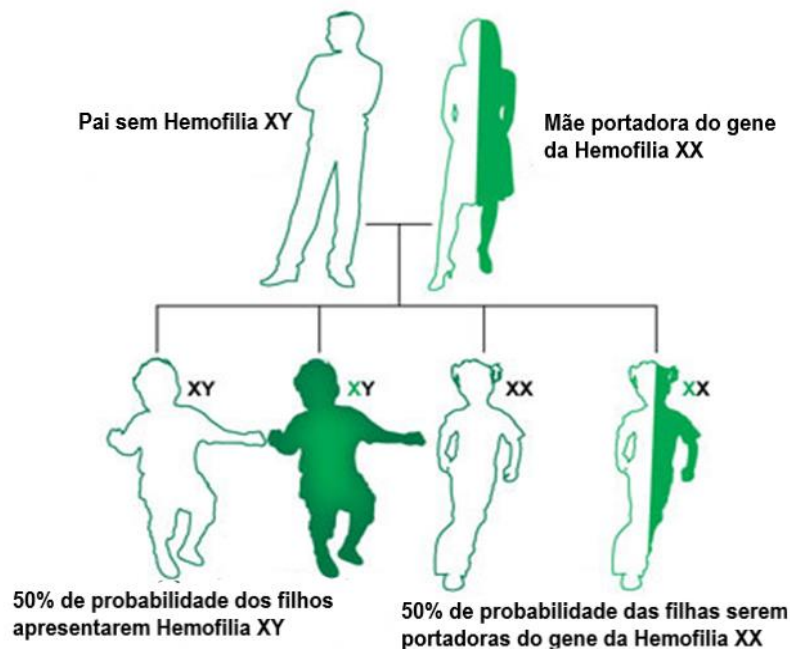
- Ativadores: ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) e receptor ativador do tipo uroquinase (uPAR ou CD87).
- Inibidores: inibidor ativador plasminogênio (PAI), inibidores da plasmina (α 2-antiplasmina). Os ativadores do plasminogênio e seus inibidores são imprescindíveis no controle da fibrinólise.
- Alteração no sistema de fibrinólise: predispõe a patologias como, por exemplo: distúrbios hemorrágicos (aumento da atividade) e trombose (falha no mecanismo).

1.4 Fisiopatologia da Coagulação

Patologia genética recessiva ligada ao cromossomo X, quase restritamente de pessoas do sexo masculino. O portador da hemofilia A, possuem um único alelo de fator VIII (XY) e as mulheres possuem dois alelos (XX). Homens X^HY , hemizigose desenvolvem a patologia. Mulheres X^HX , heterozigose, serão portadoras e, com 50% de probabilidade de transferir a mutação à sua descendência e as com alterações em ambos os alelos (X^HX^H , homozigose) manifestarão a doença^{7,24-27}, conforme figura 7²⁴.

A hemofilia A, classificada como distúrbio de coagulação que favorece hemorragias é uma patologia genético hereditária, resultado da mutação genética espontânea dos gametas de um dos pais e repassado aos seus descendentes ou também de falha nos estágios iniciais da embriogênese, gerando mitoses sucessivas de gene defeituoso. Este gene que codifica o Fator VIII encontra-se na extremidade longa do cromossomo X, e é uma glicoproteína essencial à cascata de coagulação sanguínea²⁶.

Figura 7 – Manifestação da Hemofilia A



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention⁽²⁴⁾

Tais mutações incluem inversões, deleções, inserções, mutações sem sentido e de sentido trocado, o que ocasiona deficiência ou disfunção de Fator VIII²⁶. Assim se descreve um dos transtornos quantitativo ou qualitativo das proteínas pró coagulantes, consequência de uma alteração no cromossomo sexual X de caráter recessivo^{4,5,24}.

As hemorragias espontâneas até com um leve traumatismo estão diretamente relacionadas a carência ou defeitos no fator de coagulação¹.

As doenças hemofílicas podem ser adquiridas (raras, resultantes de autoanticorpo, associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática) ou hereditárias, devido a mutações genéticas nos genes que codificam o fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação^{4,27}.

O fator VIII é codificado pelo gene F8 que possui 186kb de comprimento e 26 éxons, a proteína precursora é formada por 2.351 aminoácidos que ao passar pelo retículo endoplasmático é clivado pelo peptídeo sinal e resulta em uma proteína de estrutura primária de 2.332 aminoácidos²⁶.

Como resultado destes transtornos na coagulação ocorrem as hemartroses de forma recorrente e que levam à artropatia hemofílica. Assim podemos descrever a fisiopatologia desta artropatia como um ciclo vicioso que começa com o depósito de sangue dentro da articulação, levando a lesão na cartilagem, produzindo edema e dor, gerando inatividade articular⁶.

A inatividade articular aumenta a predisposição para novos sangramentos em função da sobrecarga da articulação promovendo o enfraquecimento da musculatura adjacente, que também fica dolorida ao redor da articulação e em contração estática, o que atenua a atividade muscular, aumentando ainda mais a dor⁷. O resultado deste ciclo pode ser traduzido em fragilidade articular, lesão, dor e inatividade^{6,28}.

As ocorrências das hemartroses nas articulações acometidas seguem a seguinte proporção: 44% nos joelhos, 25% nos cotovelos, 14% nos tornozelos, 8% nos ombros, 5% nos quadris, e os 4% correspondem às pequenas articulações do corpo⁵.

Um produto derivado do metabolismo normal da hemoglobina, juntamente com a bilirrubina, é a chamada proteína hemossiderina, acumula-se na sinóvia, e prolifera o tecido da membrana sinovial, estimulando a inflamação. O resultado destas inflamações constantes e o acúmulo de hemossiderina na membrana sinovial, é: membrana vilosa, hipertrofiada e altamente vascularizada, muito suscetível a novos sangramentos, que geram destruição articular e acúmulo de sangue, causando dor e disfunção mecânica da articulação, mantendo o ciclo da degeneração. Estas lesões deformam a cartilagem e em fases crônicas causam artrodese²⁸⁻³⁰.

1.5 Diagnóstico Clínico

As manifestações clínicas da hemofilia A, ocorrem devido a traumas, procedimentos cirúrgicos ou espontânea, ocasionando sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral²⁶.

As hemorragias cerebrais representam 95%, seguido de hematomas musculares superficiais e profundos. As epistaxes, gengivorragias e hemorragias mucosas são mais típicos das condições hemostáticas primárias tais como trombocitopatias e von Disease Willebrand. A tendência hemorrágica encontra-se proporcionalmente ligada ao grau de deficiência do fator hemostático, classificando-se em: grave, <1% da atividade; moderada, 1-5% e leve, 5-40%, clinicamente silenciosas até um evento traumático⁷.

O manual de Hemofilia do MS e o CDC, mencionam os sinais mais frequentes da patologia são^{5,24,27,28}:

- Sangramento nas articulações, podendo causar inchaço, dor ou aperto, afetando com frequência os joelhos, cotovelos e tornozelos.
- Hematomas.
- Sangramento da boca e gengivas.
- Hemorragia após procedimento cirúrgico.
- Sangramento pós procedimentos, como vacinação.
- Hemorragias intracranianas.
- Sangue na urina ou nas fezes.
- Epistaxes frequentes e difíceis de controlar.

1.6 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico da patologia baseia-se nos achados clínicos, hereditários, exames físicos e testes laboratoriais. No teste de laboratório para triagem das hemofilias realiza-se o TP e TTPA e determinação de FVIII: C e/ou FIX: C. O tempo de tromboplastina (aPTT), encontra-se alterada quando a concentração média do fator VIII é menor a 30%

do valor normal. Deve-se realizar o diagnóstico diferencial em relação às outras doenças hemorrágicas, como a doença de von Willebrand, garantindo o tratamento adequado^{16,31,32}.

O profissional de saúde deve ter acesso à história clínica do paciente (anamnese e exame físico) e de exames laboratoriais. O diagnóstico laboratorial diferencial consiste na realização de^{16,32,33}:

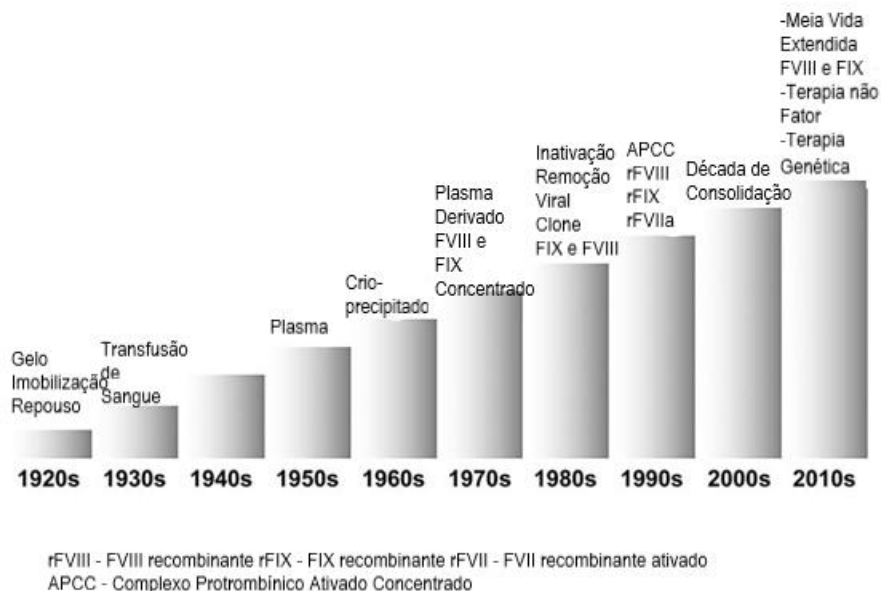
- Teste de triagem - TTPA, determinação de FVIII: C e/ou FIX: C e pesquisa e quantificação do inibidor.
- Exames de avaliação da coagulação:
 - A. Contagem de Plaquetas: detectar trombocitopenia (plaquetas inferiores a 150.000/mm³);
 - B. Tempo de Sangramento segundo Duke (TS): realizado in vivo, duração do sangramento de uma pequena incisão provocada com o auxílio de uma lanceta e o resultado normal menor que três minutos, tempo superior, indicativo de alteração plaquetária quantitativa ou qualitativa, um defeito na interação plaqueta-vaso (doença de von Willebrand) ou uma doença vascular primária;
 - C. Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa): avalia deficiências ou inibidores dos fatores de coagulação nas vias intrínseca e comum da cascata da coagulação (pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio). Tempo normal, menor que 35 segundos, variando entre 25 e 39 segundos;
 - D. Tempo de Protrombina (TP): avaliação da reatividade dos fatores da via extrínseca e comum final. Alterações nos fatores VII, V, X, protrombina ou fibrinogênio e presença de inibidores podem prolongar o TP. Valor normal entre 10 e 14 segundos, avaliação da atividade da protrombina;
 - E. Tempo de Trombina (TT): mensura a velocidade de conversão de fibrinogênio em fibrina, última fase da coagulação, identificando a desfibrinogenemia. Valores normais entre 9 e 12 segundos, considerado alterado os níveis de fibrinogênio abaixo de 70 a 100 mg/dL, ou níveis elevados de produtos de degradação da fibrina ou do fibrinogênio.

1.7 Tratamento

Nos primórdios do tratamento da hemofilia na década de 1920, utilizava-se gelo, talas e repouso no leito, essa era a conduta preconizada. Em 1930 a transfusão sanguínea foi incorporada como parte do tratamento. Já na década de 50 introduz-se o uso do Plasma e a década seguinte seria conhecida como o início do uso de Crioprecipitados. No ano de 1970 tornou-se o marco do tratamento e a melhora nas condições de vida dos hemofílicos, além do aumento de sua sobrevida, o FVIII e o FIX derivado do plasma humano^{30,31,34}.

A inativação e a remoção viral do FVIII ocorreram em 1980. Já em 1990 o Complexo Protrombinico Ativado e os fatores recombinantes FVIII, FIX e FVII foram iniciados. Após isso em 2010 foram apresentados os estudos e pesquisas do aumento da meia vida do FVIII e FIX, a terapia de reposição sem o uso do fator e terapia genética. Essa evolução no tratamento é apresentada por Mannucci³⁴ na figura 8.

Figura 8 – Progresso na terapia da hemofilia



Fonte: Mannucci, 2020⁽³⁴⁾

As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático³⁵.

No Brasil, todo portador de uma coagulopatia hereditária deve ser cadastrado no Registro Nacional das Coagulopatias Hereditárias (RNCH) da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do MS. Os Centros de Tratamento em Hemofilia (CTH), são responsáveis pelo acompanhamento hematológico diagnóstico e terapêutico, pela abordagem multidisciplinar e gerenciamento da distribuição domiciliar de fator. Em dezembro de 2018 o MS, anunciou um acordo da HEMOBRÁS com uma instituição francesa para aquisição da tecnologia para produção de concentrado de fator VIII recombinante, previsto para início da produção em 2022¹⁰.

Os hemofílicos correm risco permanente de sangramento recorrente podendo resultar em um comprometimento crônico das estruturas e funções do local afetado, levando a dor e incapacidade. A prevenção desses processos pode ser realizada através de encontros regulares e monitorização por uma equipe interdisciplinar de tratamento com a perspectiva de melhorar a saúde, qualidade de vida e adesão dos pacientes ao tratamento³⁶.

A expectativa de vida de hemofílico grave não passava de 13 anos. Henderson¹ menciona a evolução do tratamento através das hemotransfusões. As pesquisas realizadas na Universidade de Stanford no ano de 1965, teve como resultado a descoberta de alto teor de fator VIII em precipitado no plasma descongelante. Em 1970, iniciou o uso das fórmulas em pó liofilizado do fator VIII e IX. Na década de 1990, o fator sintético e os fatores recombinantes tornaram-se disponíveis, significando a autoadministração pelos hemofílicos^{1,30}.

A terapia é realizada por infusão intravenosa de FVIII, proveniente de derivados de plasma ou de produtos recombinantes. Um grande problema no tratamento de pacientes com a hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores anti-fator VIII anticorpo³⁵.

Os tipos de concentrado de fatores de coagulação são produzidos de duas maneiras: fracionamento do plasma humano, ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes)^{5,28}.

Os hemoderivados são produzidos de plasma coletado de doadores de sangue. Os concentrados recombinantes, desenvolvidos por técnicas de biologia molecular. Para

produção desses fatores, é possível o desenvolvimento de produtos mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos^{5,28}.

1.7.1 Terapia com Fator VIII e Fator VIII Recombinante

O sangramento espontâneo e traumático com risco de vida são amiúde nos hemofílicos, como prevenção, a reposição do FVIII sendo administrado de forma regular. A meia-vida do FVIII é curta, de aproximadamente 12 h, para manutenção dos níveis protetores é essencial sua administração de três a quatro vezes na semana²⁹.

Com a descoberta em 1982 e 1984 dos genes dos fatores VIII e IX da coagulação e da tecnologia de ácido nucléico recombinante, tornou-se possível a fusão destes genes e a produção dos concentrados recombinante, meio da reposição de fatores de origem plasmática ou recombinante²⁸.

O tratamento do hemofílico atualmente no Brasil é realizado por reposição concentrados de dois fatores de origem^{28,37}:

- Plasmática: produzido a partir de plasma humano, purificado e inativado por diferentes métodos para supressão agentes infecciosos. Efetivo no controle dos sangramentos;
- Recombinante: elaborado por tecnologia de DNA recombinante, em laboratório, com uso de células ovarianas de Hamster Chinês, que expressam o fator de coagulação ao serem transfectadas com plasmídeo contendo o gene de interesse. Classificados em níveis de geração, primeira, segunda, terceira e quarta (em fase de estudo) geração, dependendo do material biológico animal em sua constituição e sua meia-vida. Eficiência igual ou superior a 90% no controle dos sangramentos. Em relação aos de origem plasmática são mais imunogênicos, aumentando o risco de desenvolver inibidores resultando na perda parcial da sua eficácia.

Fator VIII, derivado de plasma humano, estratificado de acordo com o seu grau de pureza⁵:

- 1ª geração / Pureza intermediária - contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína, adição de albumina humana estabilizando o produto;
- 2ª geração / Alta pureza - contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína, sem albumina e estabilizados com sucrose ou outro tipo de glicose. Sem proteína humana, podendo conter produtos biológicos;
- 3ª geração / Ultra Alta pureza: produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes - atividade de 3.000 UI/mg de proteínas. Isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.

Formado por 2 sub-unidades, altamente puro e liofilizado, o FVIII em seus componentes incluem³⁷:

- Proteína 2,5 a 10UI/mg;
- Tri-n-butilfosfato;
- Tween 80;
- Tratamento térmico 81⁰C por 72-74h;
- Excipientes: Albumina Humana, Arginina, Histidina e Água para Injeção.

Fator VIII recombinante, contém traços de IgG murina, proteínas das células CHO e fator de von Willebrand recombinante, e possui em seus componentes: Trealose, um açúcar; Histidina um aminoácido essencial precursor da Histamina; Tris-(hidroximetil)-aminometano; Cloreto de Sódio; Glutathione, formada por Glicina, Cisteína e Ácido Glutâmico; Tween 80; Manitol, um diurético que age elevando a osmolaridade do Plasma³⁷.

Acetato de desmopressina (1-deamino- 8-D- arginina vasopressina, DDAVP), uso nas intercorrências hemorrágicas⁵.

Antifibrinolíticos: O ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocaproico agentes antifibrinolíticos, inibindo a ativação do plasminogênio a plasmina, promovendo estabilidade do coágulo. O uso do ácido tranexâmico possui vantagens ao uso do ácido

épsilon-aminocaproico, uma vez que este possui meia-vida plasmática mais curta, menor potência e maior efeito colateral⁵.

Crioprecipitado: obtido pela centrifugação e congelamento do plasma de um único doador. A RDC nº 23, publicada em 24 de janeiro de 2002, proíbe sua utilização no tratamento de reposição em pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand, exceto em caso de inexistência de concentrados³⁸.

1.7.2 Novos Tratamentos

Os portadores da hemofilia possuem o direito a uma ação integral à saúde e sua inserção no meio social com qualidade de vida em suas relações interpessoais. A hemofilia aos poucos deixa de ser uma condição debilitante e torna-se uma doença manejável. As opções de tratamento estão sendo diversificadas, porém ainda existem paradigmas no gerenciamento da doença, principalmente em relação a terapia gênica, com estudos em fases avançadas e resultados promissores. Os novos tratamentos geram uma mudança que produz esperança de dias melhores e eles incluem³⁴:

1. Profilaxia primária de episódios iniciais da Hemofilia, baseados em evidências. Uma forma preventiva de encarar a patologia;

2. Aumento da meia vida do fator de coagulação, o que hoje gira em torno de 10-14 horas para FVIII. O objetivo é obter medicação que permaneça por mais tempo na circulação, reduzindo assim o número de acesso venoso. Uma das técnicas utilizadas é: Coagulação do fator de fusão com proteínas tipo like Fc parte da IgC1 ou albumina e conjugação com agentes químicos como o polietileno glicol. Tal mecanismo torna a degradação e a eliminação renal mais lenta (dois fatores que estendem a meia vida do fator foram licenciados em 2014);

Durante o uso dos fatores VIII e IX, pode haver o aparecimento de anticorpos contra os fatores VIII e IX chamados de inibidores, que diminuem a ação dos fatores, com prevalências na hemofilia A (10%-30%) e na hemofilia B (1% - 5%). Fatores genéticos relacionados e o tipo de mutação associados a doença, contribuem para seu aparecimento,

tais como inversões, mutações sem sentido (nonsense) e grandes defeitos moleculares no gene do Fator VIII, principalmente na hemofilia A grave³⁷.

Os inibidores são classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica, pelo método Bethesda em baixa resposta (< 5 UBml) e acima de (>5UB/ml) em alta resposta. O resultado do inibidor pode variar desde persistentemente baixo, mesmo com uso frequente do fator VIII ou manter-se permanentemente alto. Pode ainda ocorrer uma reação anamnésica durante a ausência infusão do fator deficiente, quando da re-introdução da terapia, elevando do título do inibidor³⁷.

Nos casos do desenvolvimento dos inibidores temos as seguintes terapias³⁹⁻⁴⁴:

- a) Complexo protrombinico ativado-CCPA é um hemoderivado de origem plasmática humana liofilizado e industrializado, que contém os fatores de coagulação II, VII, IX, X ativados. Esses fatores fazem um by-pass dos fatores deficientes, através do aumento da atividade das vias intrínsecas, extrínsecas e comum da cascata de coagulação;
- b) Fator VII recombinante, denominado como eptacog alfa, é uma forma de fator VII do sangue fabricada por tecnologia recombinante. Os nomes comerciais incluem Novo Seven, entre outros, que contém o FVII ativado ativa o fator X diretamente na superfície das plaquetas ativadas, localizadas no local da lesão, independentemente do fator tecidual. Isto resulta na conversão de protrombina em grande quantidade de trombina independentemente do fator tecidual;
- c) O anticorpo monoclonal Emicizumab, que mimetiza a atividade do FVIII, já foi licenciado e comercializado. Administrado de forma subcutânea, enriquecido com a plasma de meia vida aumentada, permanece na corrente sanguínea por até duas semanas;
- d) Como terapia do futuro, a Terapia Genética, que sem sombra de dúvida será a esperança de vida normal para os Hemofílicos. Pesquisas recentes indicam há um grande interesse social e econômico, além de muitos atores envolvidos, desde

cientistas, indústrias farmacêuticas e grandes organizações comerciais. Em recente estudo desta terapia com 13 pacientes hemofílicos, dois deles apresentaram volumes normais de FVIII, dez apresentaram valores semelhantes a hemofilia leve e um a hemofilia moderada;

- e) Não se trata de uma terapia, mas é importante mencionar este projeto: O questionário PROBE (Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences) avalia os resultados de relatos importantes de: atividades, queixas, sinais e sintomas apresentados pelo paciente com Hemofilia A, com objetivo de compreender sua situação de vida com a doença. O PROBE provou ser viável por envolver diversas comunidades de pacientes em vários países, resultando em uma melhor compreensão de vida do paciente com Hemofilia A.

1.7.3 Complicações e Efeitos Colaterais dos Tratamentos

Entre as complicações decorrentes da doença, a Artropatia hemofílica, é seqüela funcional mais frequente e incapacitante, decorrente da resposta inflamatória progressiva; algia que no início responde bem aos anti-inflamatórios e analgésicos^{5,36}.

Enquanto as complicações decorrentes do uso do fator VIII Plasmático ou FVIII Recombinante podem ser imediatas e imunes, tais como^{5, 24,27,36,43,44}:

- Alergia a produtos contendo albumina humana, contaminantes, células de hamster ou camundongos, que podem manifestar-se por dor no local de aplicação, dor no peito, redução da pressão arterial e tonturas durante a infusão podem ser os primeiros sinais de alergia, ou o aparecimento de placas urticariformes, prurido, formigamento nos braços, orelhas e face, visão turva, náuseas, dores de estômago e agitação.
- Há relatos de edema facial e casos de choque anafilático.

As complicações tardias e imunes incluem o desenvolvimento de inibidores (anticorpos para o FVIII infundido), reduzindo a eficiência do tratamento hemostático e originando morbidade significativa. Alguns estudos, sugerem que todos os pacientes possuem risco potencial⁴⁵.

As complicações tardias e não imunes são as transmitidas pelo sangue como infecções por Parvovirus B 19, e principalmente as transmitidas pelo HBV e HCV, podendo levar a falência hepática e hepatocarcinoma⁴⁵.

Podem ocorrer também complicações relacionadas ao cateter no tratamento, quando um acesso venoso central seja necessário, atenção deve ser dada às complicações, por exemplo, infecções locais, circulação de bactérias no sangue e trombose do cateter⁴⁵. A hemofilia A tem complicações agudas e crônicas causam impacto no estilo de vida do paciente. O tratamento requer uma abordagem multiprofissional influenciando no estilo e escolha de vida do paciente e, por isso é necessário um elevado grau de planejamento e gestão nos locais onde esses pacientes são referenciados.

Apesar de estar inserido em programa nacional de Hemofilia do Ministério da Saúde, observamos no estado do Amazonas, escassez de dados sobre os efeitos atuais causados pela doença e pelo uso de fatores de coagulação. Soma-se ao fato de que esses pacientes estão também no interior do estado onde temos particularidades étnicas, e ambientais, com possível participação de etnias indígenas⁹.

Neste contexto, torna-se relevante conhecer o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A atendidos na FHMOAM, e os efeitos causados pela doença e uso de fatores de coagulação nesses pacientes.

A hemofilia é uma doença hereditária grave, mas um hemofílico devidamente assistido pode levar uma vida praticamente normal, devendo evitar ferimentos e contusões e receber o fator de coagulação em falta, quando necessário^{1,5}.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A, investigando as doenças associadas ao uso do FVIII e fator VIII recombinante na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHEMOAM).

2.2 Específicos

Descrever os caracteres epidemiológicos dos pacientes com Hemofilia A, cadastrados na FHEMOAM.

Elencar as características clínicas dos pacientes atendidos na FHEMOAM.

Descrever as doenças associadas ao uso do FVIII plasmático e fator VIII Recombinante registradas nos prontuários dos pacientes hemofílicos tipo A.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

A pesquisa realizada é um estudo epidemiológico transversal, descritivo. Os estudos epidemiológicos são fundamentais no alicerce, esclarecimento e compreensão de elementos e fatores de riscos das doenças⁴⁶.

Na realização desta pesquisa foi utilizada a declaração STROBE, “desenvolvida por epidemiologistas, metodologistas, estatísticos, pesquisadores e editores de periódicos envolvidos na condução e disseminação de estudos observacionais”⁴⁷, objetivando o fortalecimento do relato de estudos observacionais em epidemiologia. A lista de verificação STROBE, encontra-se no Anexo 1.

3.2 Local de Estudo

Realizado na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (FHMOAM), sito a Avenida Constantino Nery, 4.397, Chapada, Manaus, Amazonas. Telefone: (92) 3655-0100. E-mail: hemoam@hemoam.am.gov.br. A Fundação é responsável por coordenar e prestar assistência a todos os hemofílicos do estado do Amazonas⁹.

Todo hemofílico deve ser cadastrado no RNCH e inserido no programa de tratamento da hemofilia, centrado no SUS, sob gerência da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do MS, através da rede composta por 32 hemocentros no país. Estas instituições hospitalares de referência ao indivíduo portador de uma coagulopatia, realizam uma abordagem inter e multidisciplinar, proporcionam uma linha de cuidado para o tratamento e prevenção de complicações, visando qualidade de vida^{9,10,48,49}.

Na década de 1980, o Governo Federal, criou o Programa Nacional do Sangue e Hemocomponentes – Pró-Sangue, dando origem aos Centros de Hematologia e Hemoterapia. No Amazonas, teve início no dia 13 de agosto de 1982, utilizando a estrutura física do Hospital Universitário Getúlio Vargas e com uma equipe de vinte profissionais. No ano de 1989, no mês de maio, o Centro tornou-se a FHMOAM, com sede própria no

bairro da Chapada, endereço oficial e atual. Sua missão é: “Garantir sangue e assistência com qualidade, para salvar vidas”⁹.

3.3 População

A população a ser estudada foi composta por pacientes diagnosticados com Hemofilia A, atendidos e cadastrados na FHEMOAM. Nesta pesquisa foi utilizada a população total, devido ao quantitativo de pacientes, pois segundo dados registrados no RNCH do Ministério da Saúde e disponibilizado pela FHEMOAM em 2020, o Amazonas possui um quantitativo de 395 indivíduos portadores de coagulopatias sendo 276 casos cadastrados de pacientes diagnosticado com Hemofilia A e 119 portadores de outras coagulopatias, tais como hemofilia B e doença de Von Willebrand⁹.

Este estudo utilizou como fonte de pesquisa todos os documentos em arquivo no Departamento de Sistema de Atendimento Médico e Estatístico (SAME) da FHEMOAM, levando em consideração os seguintes critérios.

Crítérios de inclusão:

- Prontuário de pacientes com diagnóstico de hemofilia A com registros correspondentes na FHEMOAM e;
- Prontuários preenchidos com o mínimo de 70% das informações requeridas para este estudo.

Crítérios de exclusão:

- Prontuários de pacientes com diagnóstico de hemofilia A de etnia indígena;
- Prontuários com letra ilegível e incompletos.

O Conselho Nacional de Saúde (CNS) Conforme a Resolução 304/2000, menciona que pesquisa envolvendo população de etnia indígena, seja de fontes primária ou secundária (no caso deste estudo, uso do prontuário como uma fonte secundária) deverá

ser submetido ao CEP, e ainda constar a carta de anuência de cada comunidade indígena que pertence o paciente, motivo da pesquisa⁵⁰.

3.4 Coleta de Dados

Os dados foram coletados no mês de outubro de 2019, e utilizou-se como instrumento de coleta de dados, um formulário definido pelos pesquisadores (Apêndice C), somente após aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da FHEMOAM.

A fonte de dados foi documental, toda forma de registro e sistematização de dados e informações. Foram coletados dados epidemiológicos, clínicos e demográficos das anotações realizadas nos prontuários de pacientes com diagnóstico de hemofilia A com cadastro na FHEMOAM^{9,46}.

3.5 Análise dos Dados

Os dados demográficos, epidemiológicos e características clínicas dos pacientes foram depositados em um banco de dados no Programa Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) elaborando e sistematizando os dados em planilha eletrônica e buscando aferir a frequência absoluta para cálculo dos testes estatísticos apresentados em tabelas, gráficos e figuras.

Foi construída uma matriz de dados para facilitar a observação sistematizada das informações coletadas na pesquisa. Cada matriz de dado construída está em conformidade com as variáveis em estudo de acordo com os caracteres epidemiológicos, conforme Quadro 1⁵¹.

Os dados foram descritos por meio da frequência para as medidas de associação os testes qui quadrado de correlação de Pierson para avaliação de correlação e os de tendência central e dispersão.

Quadro 1 – Modelo de Matriz de Dados.

Unidade de análise	Variáveis						
	N	Idade	Sexo	Raça	Escolaridade	Ocupação	Natural
Sujeito 1							
Sujeito 2							
Sujeito 3							
.....							

Fonte: Palmeira, 2000⁽⁵¹⁾.

As variáveis incluídas no estudo (detalhadas no Apêndice C):

- I – Identificação
- II – Dados Clínicos
- III – Exames
- IV – Complicações

3. 6 Comitê de Ética

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, com o CAAE: 11986918.6.0000.0009, de acordo com a Resolução 466/2012 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa com Seres Humanos, conforme anexo B.

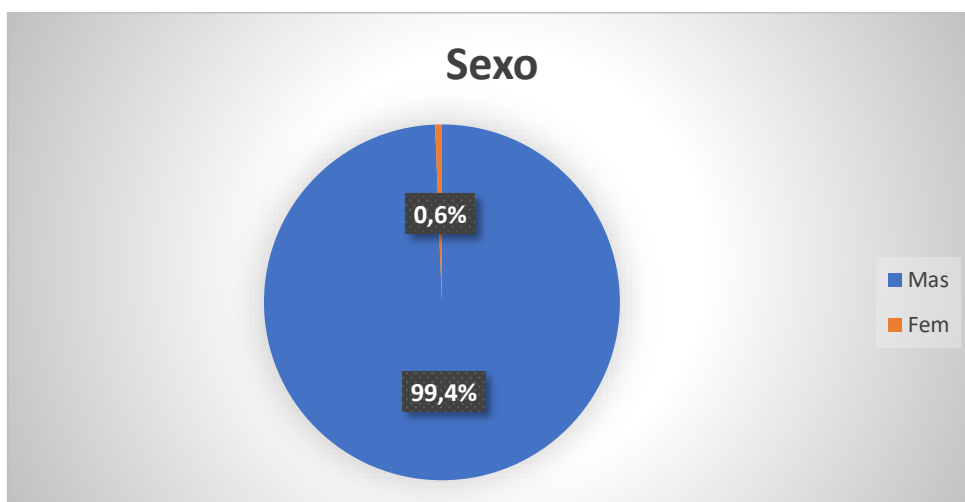
4. RESULTADOS

Registrado no Ministério da Saúde, DATASUS, em sua listagem consta um quantitativo de 395 indivíduos com diagnóstico de coagulopatias no estado do Amazonas, cadastradas na FHEMOAM. Com diagnóstico de Hemofilia A, 276 pessoas, e 119 são portadores de outras doenças hemorrágicas, como por exemplo Hemofilia B e Doença de Von Willebrand.

Excluímos 29 pacientes com diagnóstico de hemofilia A, por serem de etnia indígena. Pacientes com uso de Feiba, foram 09 excluídos. Não preencheram ao critério de inclusão, 70 prontuários, estavam incompletos, com menos de 70% de informações do instrumento de coleta desta pesquisa. Excluímos quatro prontuários, pois os pacientes além da Hemofilia A, são portadores de outras doenças, como, Lupus. Total de prontuários analisados, 164 para este estudo.

As características sociodemográficas dos pacientes com diagnóstico de Hemofilia A que integram a população de estudo, encontram-se apresentados na tabela 1. Os pacientes, em sua maioria, são compostos pelo gênero masculino 163 (99,4%) e um do gênero feminino (0,6%), conforme gráfico 1 e tabela 1.

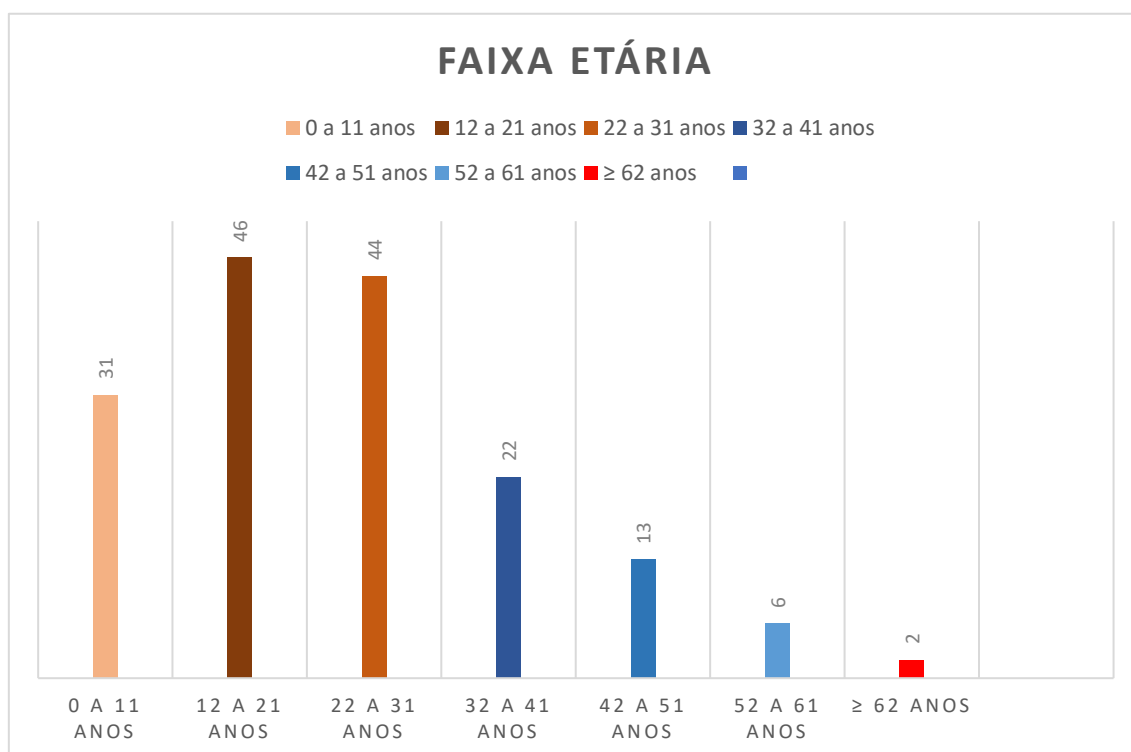
Gráfico 1 – Caracterização dos pacientes por gênero, FHEMOAM, 2020.



Fonte: Dados da pesquisa.

Relacionado a faixa etária, atualmente temos a maior prevalência em adolescentes e jovens. De 12 a 21 anos e de 22 a 31, são 46 (28%) e 44 (26,8%), pacientes incluídos respectivamente em cada faixa etária, totalizando 90 (54,8%) pessoas. Detalhado o quantitativo dessa variável no gráfico 2 e tabela 1.

Gráfico 2 – Caracterização dos pacientes por faixa etária, FHEMOAM, 2020.



Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados em relação a raça, a de maior incidência é a parda com um total de 110 (67,1%), seguida da raça branca com 30 (18,3%). A raça preta 15 (9,2%), vide tabela 1.

Relacionado a escolaridade tivemos 18 (10,9%) prontuários sem registro desta informação. O Ensino Fundamental Incompleto, temos 47 (28,6%) pessoas, seguido do Ensino Médio Incompleto 29 (17,8%), Ensino Médio Completo 28 (17,1%). Vale ressaltar, o Ensino Superior Completo oito (4,9%) e Superior Incompleto quatro (2,5%). Essa variável encontra-se detalhada na tabela 1.

Tabela 1. Características socioeconômicas dos pacientes com Hemofilia A cadastrados na FHMOAM, Manaus, AM, Brasil, 2020

Tabela 1 – Características socioeconômicas dos pacientes com Hemofilia A		
Variáveis	N	%
Gênero		
Masculino	163	99,4
Feminino	1	0,6
Faixa Etária (anos)		
0 a 11	31	19,0
12 a 21	46	28,0
22 a 31	44	26,8
32 a 41	22	13,4
42 a 51	13	8,0
52 a 61	6	3,6
≥ 62 a	2	1,2
Raça		
Branca	30	18,3
Preta	15	9,2
Parda	110	67,1
Sem registro	09	5,4
Escolaridade		
Não Alfabetizado	20	12,2
Alfabetizado	05	3,0
Ensino Fundamental Incompleto	47	28,6
Ensino Fundamental Completo	05	3,0
Ensino Médio Incompleto	29	17,8
Ensino Médio Completo	28	17,1
Ensino Superior Incompleto	04	2,5
Ensino Superior Completo	08	4,9
Sem Registro	18	10,9
Ocupação		
Agente administrativo	12	7,3
Agricultor	7	4,3
Autônomo	3	1,8
Estudante	70	42,7
Eletricista	2	1,2
Motorista	3	1,8
Vigia	2	1,2
Menor de idade	14	8,6
Outras	18	11,0
Sem registro	33	20,1

Fonte: Dados da pesquisa.

A variável ocupação, conforme tabela 1, temos registrado: estudante 70 (42,7%), agente administrativo 12 (7,3%), agricultor sete (4,3%), autônomo três (1,8%), motorista três (1,8%), vigia dois (1,2%). Sem registro, 33 (20,1%) prontuários não constavam essa informação. São 14 (8,6%) paciente com idade igual e inferior a cinco anos, que não tem profissão.

Em relação a Naturalidade, grande parte é natural de Manaus, 118 (72,0%) indivíduos. O mesmo ocorreu para procedência, onde 131 (79,9%) pacientes residem em Manaus, conforme detalhado nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo a naturalidade, procedência e zona da capital, FHEMOAM, 2020.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes segundo naturalidade, procedência e zona da capital.		
Variáveis	N	%
Naturalidade		
Capital Manaus	118	72,0
Interior de Manaus	38	23,1
Outro Estado	04	2,5
Outro País	02	1,2
Sem Registro	02	1,2
Procedência		
Amazonas		
Capital Manaus	131	79,9
Interior do Amazonas	33	20,1
Zonas – Capital		
Zona Norte	46	28,1
Zona Sul	19	11,6
Zona Centro-Sul	10	6,1
Zona Leste	35	21,3
Zona Oeste	09	5,5
Zona Centro-Oeste	02	1,2
Zona Rural	01	0,6
Município e Interior	33	20,1
Sem Registro	09	5,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes por naturalidade e procedência do interior do Amazonas, FHEMOAM, 2020.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes por naturalidade e procedência do interior do Amazonas		
Municípios	Natural	Procedência
Centro Amazonense	143	148
Manaus	123	133
Manaus	118	131
Autazes	01	0
Iranduba	01	01
Manacapuru	03	01
Coari	03	03
Anori	02	03
Coari	01	0
Itacoatiara	03	03
Itacoatiara	03	03
Parintins	04	06
Maués	03	04
São Sebastião do Uatumã	01	01
Parintins	0	01
Rio Preto da Eva	04	01
Presidente Figueiredo	02	0
Rio Preto da Eva	02	01
Tefé	06	04
Tefé	06	04
Norte Amazonense	02	01
Japurá	01	01
Maraã	01	01
Rio Negro	01	0
São Gabriel da Cachoeira	01	0
Sudoeste Amazonense	09	11
Alto Solimões	09	11
Jutaí	06	08
Santo Antônio de Içá	03	02
Benjamin Constant	0	01
Sul Amazonense	02	02
Purus	02	02
Lábrea	01	01
Tapauá	01	01
Sem Registro	02	02

Fonte: Dados da pesquisa.

A cidade de Manaus é dividida em Zonas. Na tabela 2, temos os dados em relação a zona que residem os pacientes. Na zona Norte 46 (28,1%), zona Leste 35 (21,3%) e zona Sul 19 (11,6%) moradores. Um paciente reside na zona Rural da cidade. Residentes do interior 33 (20,1%) pessoas.

Dois pacientes são estrangeiros, um venezuelano e outro nasceu no Haiti. Quatro pacientes nasceram em outro estado e mudaram-se com sua família para o Amazonas. Dois são naturais do estado do Pará, um nasceu na cidade de Curitiba, Paraná e o outro é de Roraima, da cidade de Boa Vista, capital. Na tabela 3, temos descrito a distribuição dos pacientes por naturalidade e procedência do estado do Amazonas.

Em relação a gravidade da hemofilia A, encontra-se proporcionalmente ligada ao grau de deficiência do fator hemostático, classificando-se em: grave, moderada e leve⁶. Na tabela 4, é apresentado as condições clínicas dos pacientes que estavam em tratamento para Hemofilia do tipo A.

Sobre a condição clínica dos pacientes, 60 (36,6%) estão classificados com hemofilia A grave, 58 (35,4%) com hemofilia A, leve e 28 (17,1%) deles apresentam condições moderada da doença (gráfico 3 e tabela 4). Todos os diagnósticos, após anamnese, história clínica do paciente, foram confirmados através do exame laboratorial e cadastrado no DATASUS.

O grau de parentesco mais comum foi o de irmãos, 12 (35,3%) registros, vide tabela 4. Inteiramos que 138 prontuários não constavam esta informação. O cálculo foi realizado com base nos 34 prontuários com registro desta variável. Vale ressaltar que, em um único prontuário estava descrito como portadores da doença mais de um familiar.

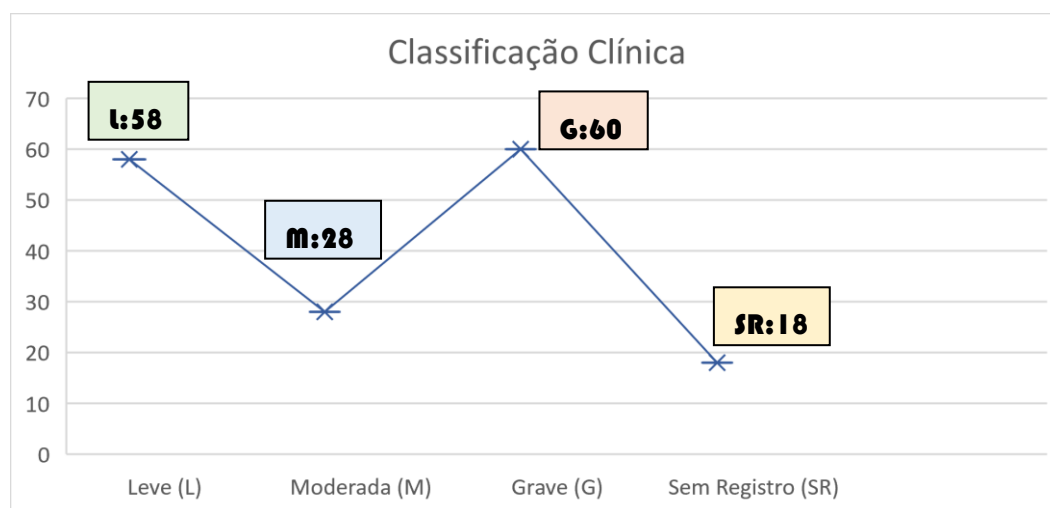
Em dois (5,9%) prontuários constava que os pacientes possuem parentes com diagnóstico de hemofilia na família sem especificar o grau de parentesco. Em quatro (11,8%) prontuários analisados, o profissional de saúde registrou: “Sem história familiar”.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes em relação as condições clínicas, FHEMOAM, 2020.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes em relação as condições clínicas		
Variáveis	N	%
Condição Clínica	164	100
Leve	58	35,4
Moderada	28	17,1
Grave	60	36,6
Sem registro	18	10,9
Grau de Parentesco	34	100
Pai	2	5,9
Irmão	12	35,3
Tios	8	23,5
Primos	5	14,7
Avós	1	2,9
Com história familiar	2	5,9
Sem história familiar	4	11,8

Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 3 – Classificações das condições clínicas dos pacientes, FHEMOAM, 2020.

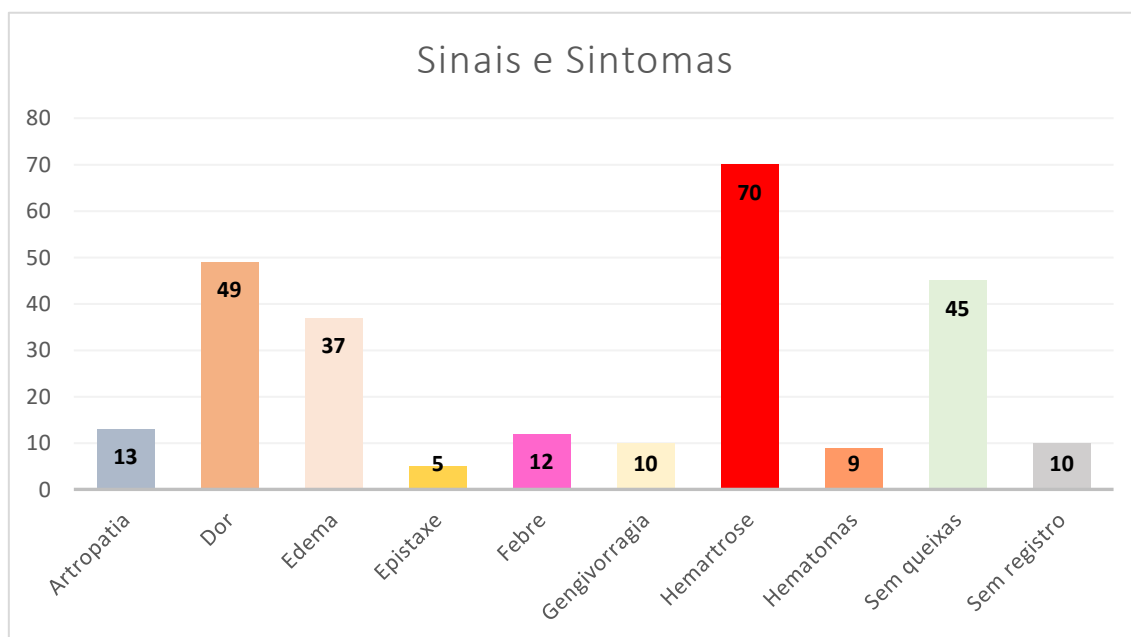


Fonte: Dados da pesquisa.

Na tabela 5 e gráfico 4, verificamos que dos 164 pacientes estudados, 154 tinham informações sobre os sinais e sintomas, anotados em seus prontuários. É possível notar

que a hemartrose (70 / 45,4%), dor (49 / 31,9%), edema (37 / 24%) e Artropatia (13 / 8,5%), foram os sinais e sintomas mais predominante entre os pacientes.

Gráfico 4 – Sinais e sintomas identificados nos pacientes, FHMOAM, 2020.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5 – Sinais e sintomas presentes nos pacientes, FHMOAM, 2020.

Tabela 5 – Sinais e sintomas presentes nos pacientes	
Sinais e Sintomas	Afetados / Em Risco (%)
Artropatia	13 (8,5)
Dor	49 (31,9)
Edema	37 (24)
Epistaxe	5 (3,3)
Febre	12 (7,8)
Gengivorragia	10 (6,5)
Hemartrose	70 (45,4)
Hematomas	9 (5,9)
Sem queixas	45 (29,2)
Sem registro	10 (6,5)

Fonte: Dados da pesquisa.

Nesta variável analisou-se o risco (%) de cada hemofílico apresentar um dos sinais e sintomas, levando em considerações os 154 prontuários com registro, ressaltamos que alguns pacientes em seus prontuários havia o registro de mais de um sinal e sintomas.

Na tabela 6, o fator VIII Recombinante foi administrado em 57 (34,8%) pacientes, enquanto o FVIII plasmáticos foi usado em 46 (28,0%). Em 24 (14,6%) prontuários as informações estavam com registros incompletos, como por exemplo, prescrito fator, mas não especificava o tipo de fator e/ou sua dosagem.

Tabela 6 – Distribuição dos medicamentos FVIII e FVIII Recombinante entre os pacientes em tratamento, FHEMOAM, 2020.

Tabela 6 – Distribuição dos medicamentos FVIII e FVIII Recombinante entre os pacientes em tratamento.		
Medicamentos	N	%
FVIII	46	28,0
FVIII Recombinante	57	34,8
FVIII + FVIII Recombinante	37	22,6
Informações incompletas	24	14,6
Total	164	100

Fonte: Dados da pesquisa.

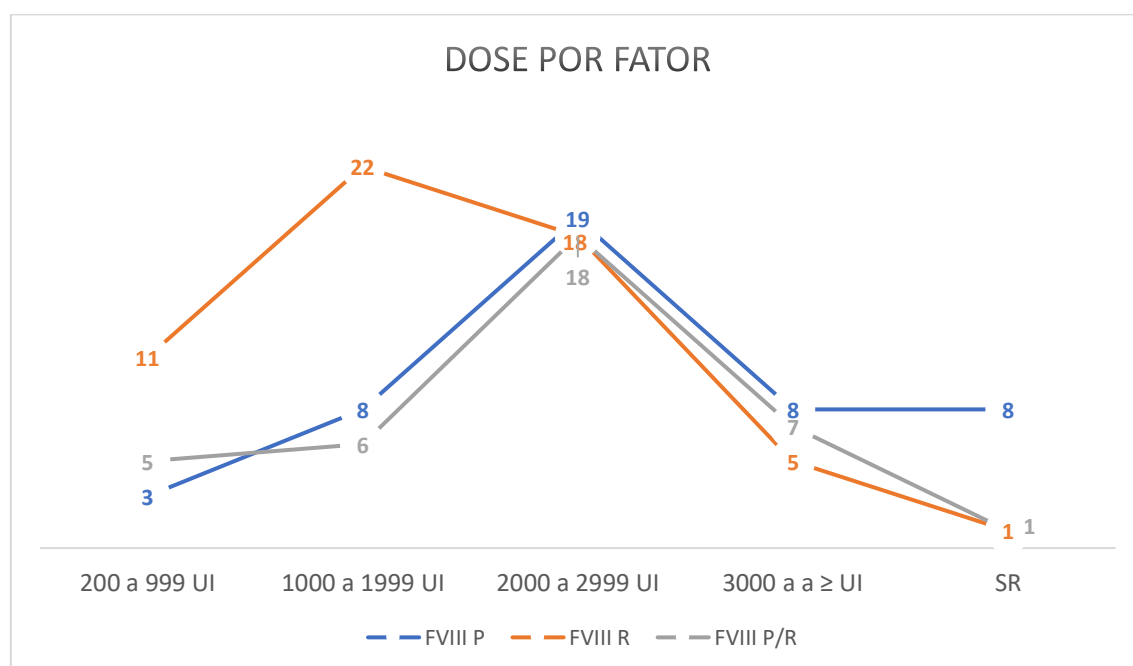
As doses dos medicamentos Fator VIII plasmático e Fator VIII Recombinante, são apresentados na tabela 7 e gráfico 5. Para análise dessa variável excluímos 24 prontuários que estavam sem informação. Foram analisados 140 prontuários. O FVIII plasmático foi administrado em 37 (26,6%) pacientes. O FVIII recombinante em uso por 57 (40,7%) dos indivíduos e em alternância dos fatores plasmático e recombinante, 37 (26,6%) dos hemofílicos. Observa-se que grande parte dos pacientes estavam sendo administrados doses de 2000UI a 2999UI.

Tabela 7 – Doses dos medicamentos, Recombinante e Fator VIII Plasmático, usados pelos pacientes, FHEMOAM, 2020.

Tabela 7 – Doses dos medicamentos, Recombinante e Fator VIII plasmático.								
Medicamento Doses	Fator VIII P e/ou R		Fator VII Recombinante (R)		Fator VIII Plasmático (P)		Total Geral	%
	N	%	n	%	N	%		
200UI a 999UI	5	3,6	11	7,9	3	2,2	19	13,6
1000UI a 1999UI	6	4,3	22	15,7	8	5,7	36	25,7
2000UI a 2999UI	18	12,9	18	12,9	19	13,6	55	39,3
3000UI a \geq UI	7	5,0	5	3,6	8	5,7	20	14,3
Sem registro	1	0,7	1	0,7	8	5,7	10	7,1
Total Geral	37	26,6	57	40,7	46	32,7	140	100

Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 5 – Distribuição das doses por medicamento, FHEMOAM, 2020.



Fonte: Dados da pesquisa.

As complicações encontradas nos pacientes, distribuídas por medicamento Fator VIII e Fator VIII Recombinante, estão discriminadas na tabela 8. As predominantes entre pacientes foi Artralgia (77,4%) e Hemorragia (77,4%).

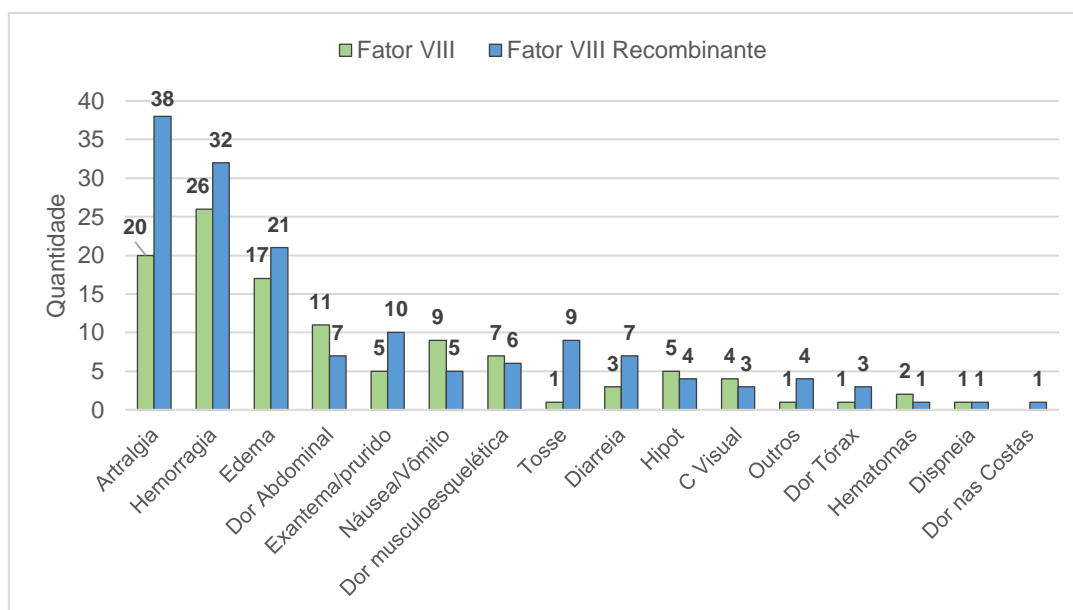
Em relação aos fatores de coagulação, no Fator VIII 26 pacientes apresentaram hemorragia (35,6%), sendo essa a mais presente nesse fator. Quanto ao fator VIII recombinante, o número de pacientes afetados por Artralgia foi maior, presente em 50,7% vide gráfico 6. As patologias desenvolvidas pelo uso dos medicamentos estão especificadas por área do corpo afetado do paciente conforme registro em seus prontuários, vide tabela 9.

Tabela 8 – Distribuição das complicações dos pacientes por Fator VIII e Fator VIII Recombinante, FHEMOAM, 2020

Tabela 8 – Distribuição das complicações dos pacientes por Fator VIII e Fator VIII Recombinante.			
Complicações	Fator VIII	Fator VIII Recombinante	Total de afetados (%)
	Afetados / (%)	Afetados / (%)	
Artralgia	20 (26,7)	38 (50,7)	58 (77,4)
Comp. Visual	4 (5,6)	3 (4,2)	7 (9,8)
Diarreia	3 (4,2)	7 (9,9)	10 (14,1)
Dispneia	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,8)
Dor Abdominal	11 (15,5)	7 (9,9)	18 (25,4)
Dor nas Costas	0 (0,0)	1 (1,4)	1 (1,4)
Dor musculoesquelética	7 (10,0)	6 (8,6)	13 (18,6)
Dor Tórax	1 (1,4)	3 (4,2)	4 (5,6)
Edema	17 (23,6)	21 (29,2)	38 (52,8)
Exantema/prurido	5 (5,71)	10 (14,1)	15 (19,8)
Hematomas	2 (2,7)	1 (1,4)	3 (4,1)
Hemorragia	26 (35,6)	32 (43,8)	58 (77,4)
Hipotensão	5 (7,0)	4 (5,6)	9 (12,6)
Náusea/Vômito	9 (12,7)	5 (7,0)	14 (19,7)
Tosse	1 (1,4)	9 (12,7)	10 (14,1)
Outros	1 (1,4)	4 (5,6)	5 (7,0)

Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 6 – Distribuição das complicações por medicamento Fator VIII e Fator VIII Recombinante, FHEMOAM, 2020.



Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 9 – Locais das Artralgias e Hemorragias nos pacientes, FHEMOAM, 2020.

Tabela 9 – Locais das Artralgias e Hemorragias nos pacientes		
Locais	N	%
Artralgia		
Joelho	36	59,0
Cotovelo	12	19,7
Tornozelo	9	14,8
Ombro	3	4,9
Pé	1	1,6
Perna	1	1,6
Outros	3	4,9
Hemorragias		
Gengival/Dentária	25	36,2
Epistaxe	5	7,2
Hematrose	40	58,0
Melena	1	1,4
Outros	1	1,4

Fonte: Dados da pesquisa.

5. DISCUSSÃO

As Hemofilias, distúrbio de coagulação que favorece hemorragias, geram situações complicadas e prementes em seus portadores, produzindo dor, desconforto e eventos adversos importantes.

As características sociodemográficas de pacientes com hemofilia A, apresentado na literatura, são, em sua maioria, do gênero masculino e jovens. Registro da OMS em relação a hemofilia no Brasil, em 2017, notificou o percentil de 98,30%, dos pacientes, do gênero masculino e 1,70% do gênero feminino, demonstrando a raridade da doença em mulheres e atrelado ao cromossomo X ser recessivo^{5,6,52}. Os dados observados neste estudo são semelhantes ao publicado pela OMS, com um quantitativo para o gênero masculino de 99,4% e feminino de 0,6%, concordando com caráter hereditário da doença.

A faixa etária prevalente foi de 12 a 21 anos (28,0%), com a idade mínima e máxima entre 1 e 62 anos respectivamente descrito na tabela 1 e demonstrado no gráfico 2, observamos elevada incidência da doença em pessoas com idade menor de 21 anos, que totaliza 77 (47,0%) dos casos registrados no Amazonas.

Os autores, Brasil⁶, Sousa et al⁵², Martínez-Sanchez et al⁵³ e Recht et al⁵⁴, em suas publicações, descreveram maior número de casos de hemofilia A em clientes com idade inferior a 19 anos de idade. Ainda segundo Brasil⁶ e Sousa et al⁵², há registros incompletos no sistema com relação à idade, também detectado neste estudo. Deve-se levar em consideração a importância destas informações para o planejamento de ações de saúde voltado para esta faixa etária, humanizando a assistência prestada^{6,52}.

A maioria dos pesquisados é da raça Parda (67,1%). Sousa⁵², em pesquisa realizada com hemofílicos cadastrados no Hemocentro do estado da Paraíba, observou que a maioria dos indivíduos era parda, semelhante ao apresentado em nosso estudo. Entretanto esse padrão semelhante nos dois estados, pode ser explicado pela prevalência da raça por estado. No Amazonas conforme dados do IBGE de 2010⁵⁵, a raça prevalente é a Parda. Se compararmos o estudo realizado por Recht et al⁵⁴, nos Estados Unidos (EUA), mais de 60 % dos pesquisados são da raça branca, não sendo, portanto, conclusiva a relação entre raça e doença.

Os dados sociodemográficos relacionados a ocupação a maioria (42,7%) é estudante. Lembrando que a hemofilia é caracterizada por incapacidade de atividade motoras, artroses, hemartroses, gerando dificuldade e limitação nas atividades escolares e laborais^{5,6,56}.

Nos estudos de Martínez-Sanchez et al⁵³, realizado na Antioquia e Colombia e Recht e col⁵⁴, nos EUA, os resultados mostram que os pacientes apresentam algum tipo de limitação para a realização de atividades laborais, recreativas e escolares, e que somente 28%, exerciam as atividades sem limitações. Em nosso presente estudo 36,6%, apresentaram a forma grave da patologia o que age como fator incapacitante importante na realização das atividades corriqueiras. Entretanto cerca de 35,4% dos pacientes do HEMOAM, apresentam a forma leve da hemofilia e nesses as atividades são realizadas sem limitações.

A escolaridade é outro fator a ser levado em conta nesta pesquisa, grande parte relatou ter ensino fundamental incompleto (28,6%). Ocorre a possibilidade de tal resultado ser em função das limitações físicas impostas pela patologia o que geraria incapacidade de dar seguimento aos estudos^{53,54,56}.

Quanto ao município de origem constatou-se que a maior parte, 72,0% são natural de Manaus e 79,9%, residem neste município que está dividido em zonas. Temos 28,1% moradores da Zona Norte da cidade, um paciente reside na zona rural e 20,1% informaram em suas fichas residirem no interior do estado.

As doses administradas dos medicamentos, Fator VIII recombinante e Fator VIII plasmático seguem o seguinte padrão: em grande parte dos pacientes estava sendo administrado doses de 1000UI a 2999UI. No fator Recombinante a predominância administrada, foi para a doses de 1000UI a 1999UI (15,7% / 22), para o fator VIII plasmático (13,6% / 19) e a alternância dos fatores (12,9% / 18) foi de, 2000 a 2999UI (13,6% / 19).

No geral, as complicações predominantes entre os pacientes foi Artralgia (77,4%) e Hemorragia (77,4%). Em relação aos fatores, no Fator VIII 26 pacientes apresentaram hemorragia (35,6%), essa foi a complicação mais presente nesse fator. Quanto ao fator VIII recombinante, o número de pacientes afetados por Artralgia foi maior, presente em

50,7%. Deve-se, entretanto, mencionar que mais de um sinais e sintomas foram evidenciados no mesmo paciente, assim, por exemplo, ele pode apresentar náuseas, vomito, seguido de dor abdominal, conforme descrito no gráfico 5 e observados no estudo da U.S. National Library of Medicine⁵⁷.

Observou-se que os sinais e sintomas apresentados era relacionado concomitante e/ou após a administração do fator. Embora a literatura afirme que o uso do FVIII recombinante aumenta 2,4 vezes o risco de desenvolver inibidores se comparado com FVIII plasmático, os sinais e sintomas foram referidos após o uso tanto de FVIII como do FVIII recombinante^{35,36}.

Os sinais e sintomas clínicos referidos não estavam relacionados a comorbidades pré-existentes na maioria dos casos, dos 164 pacientes do estudo, 154 tinham informações sobre os sinais e sintomas. Sendo a hemartrose o sinal mais predominante entre esses pacientes, (70 / 45,4%), e a dor apresentou o segundo maior percentual, cerca de 49 (31,9%) registros.

A formação de inibidores é um dos maiores desafios na Hemofilia. O FVIII exógeno usado na terapia de reposição é visto como proteína estranha e desencadeia uma resposta imune⁵⁸. Em alguns casos ocorre uma interação entre predisposição genética e condições ambientais ou exógenas para o desenvolvimento dos inibidores, dentre elas^{59,60}:

- a. Tipo e gravidade da hemofilia
- b. Etnia do paciente
- c. Genótipo da Hemofilia
- d. Imunofenótipo.

Dentre os fatores de risco não genéticos para desenvolver o inibidor, o mais controverso é o papel do tipo de produto usado no tratamento dos pacientes. Outras situações ambientais devem ser observadas^{61,62}:

- a. Local da frequência da hemorragia;
- b. Coexistência de inflamação;

- c. Intensidade de reposição do fator;
- d. Estado nutricional do paciente.

O local frequente da hemorragia poderia ser definido como Articulação Alvo. Observou-se que os pacientes que apresentam este sinal referem sintomatologia semelhante aos demais.

A intensidade de reposição do fator foi observada como maior responsável pelo aparecimento dos sinais e sintomas.

Já o estado nutricional do paciente deve ser fator importante a ser considerado, haja visto que a renda, em sua grande maioria, é baixa e o local de moradia dos pacientes (21,3% Zona Leste e 28,1% Zona Norte) está situado nas zonas periféricas da cidade.

A formação de inibidores é uma resposta imune complexa que depende não apenas dos fatores genéticos, mas também dos fatores de risco relacionados ao tratamento. Dentre eles podemos citar: idade da primeira exposição, intensidade da primeira exposição, profilaxia e tipo de produto FVIII e FVIII recombinante^{60,62}.

Alguns dados são conflitantes sobre a idade no primeiro tratamento. Dois estudos de coorte relatam uma relação inversa entre a idade da primeira exposição e a formação de inibidores^{63,64}. É possível que a associação entre o desenvolvimento de inibidores e a idade de exposição ao fator seja explicada pela terapia intensiva precoce⁶⁵.

A intensidade da primeira exposição se explica porque lesões ou inflamações celulares significativas leva a sinais de perigo imunológicos que estimulam as células apresentadoras de antígeno e amplificam a resposta imunológica⁶⁶. No geral, parece que há um risco aumentado de formação de inibidores após uma intensa exposição inicial ao FVIII⁶².

Existem relatos conflitantes na literatura a respeito da imunogenicidade dos fatores, com um risco aumentado para o recombinante⁶⁰. Duas revisões sistemáticas tentaram controlar esse conflito e não conseguiram demonstrar uma diferença na formação dos inibidores. O desenho do estudo, seu período, a frequência dos testes e o

acompanhamento mediano explicam a maior parte da variabilidade, porém a fonte do concentrado de fatores perde a significância estatística^{67,68}.

Um estudo clínico internacional prospectivo e randomizado, que iniciou em 2007 e ainda segue em andamento, recrutou pacientes e comparou a incidência de inibidores em crianças expostas ao fator não tratados anteriormente ou expostas a nenhum outro fator³⁴.

Este estudo conhecido pela sigla SIPPET a cargo da U.S. National Library of Medicine, mencionam, o que eles denominam Eventos Adversos Importantes, várias das patologias observadas em nossa pesquisa: doenças gastrointestinais, dor musculoesquelética, dor torácica, cefaleia, hipotensão, hipertensão, dentre outras, em função da administração do fator e correlacionando com a formação dos inibidores⁵⁷.

Dentre as explicações para o surgimento destas patologias, o mecanismo de ação das drogas envolvidas no tratamento pode ser um fator a se considerar, entretanto uma análise, simples de cada componente, expõe a fragilidade da argumentação. O FVIII recombinante, por exemplo: formado a partir de células ovarianas de hamster chinês, é liofilizado e, isento de Albumina⁴³.

O excipiente usado em sua formulação inclui: Trealose, um açúcar; Histidina, um aminoácido essencial precursor da Histamina, o que evitaria as reações alérgicas e pruridos; Trometamol, conhecido como Tris-(hidroximetil)-aminometano, de fórmula química $C_4H_{11}NO_3$, utilizado na formulação de anti-inflamatório; Cloreto de Sódio; Glutathione, um antioxidante hidrossolúvel formado por Cisteína, Glicina e Ácido Glutâmico; Polissorbato 80, um emulsificante não iônico utilizado como estabilizante; Manitol, um diurético que age elevando a osmolaridade do plasma, o que parcialmente explicaria os quadros de Hipotensão⁴³.

O FVIII plasmático, em sua composição, possui Proteínas de 2,5 a 10 UI/mg dependendo da apresentação em cada frasco. É altamente puro, liofilizado, estável; há processos de eliminação viral (HIV); utiliza Tri-n-butilfosfato; Polissorbato 80; passa por um tratamento térmico 81°C por 72-74h; os excipientes incluem: Albumina Humana, o

que poderia explicar alguns processos alérgicos; Arginina, um aminoácido essencial polar básico; Histina, precursora da Histamina; Água para injeção³⁶.

Como observado, a composição e o mecanismo de ação das drogas, não são agentes de importante esclarecimento para o desenvolvimento das patologias.

As informações fornecidas pela literatura nesta pesquisa são escassas. Em várias plataformas de pesquisa consultadas a ênfase tem sido sempre no aparecimento do inibidor. O desenvolvimento de inibidores (anticorpos para o FVIII infundido), reduzem a eficiência do tratamento hemostático originando morbidade significativa. Alguns estudos sugerem um risco cumulativo de inibidores de até 39% e uma prevalência de 12-1 em pacientes com hemofilia A grave e com menor frequência nos que apresentam hemofilia A leve ou moderada, mas todos os pacientes possuem risco potencial⁴⁴.

6. CONCLUSÃO

Apesar das limitações deste estudo, dados de prontuários incompletos, acredita-se que seus objetivos foram atingidos e o conhecimento sobre o perfil de pacientes com Hemofilia A cadastrados na Fundação HEMOAM e sobre as patologias adquiridas após uso de fator VIII/Recombinante. Entretanto deve-se mencionar as ressalvas encontradas. Tais ressalvas foram motivo de análise e busca por parte dos pesquisadores.

Como já mencionado, este foi um estudo descritivo transversal quantitativo de todos os pacientes hemofílicos registrados na FHEMOAM, as patologias que estes apresentaram ao fazer uso do FVIII e do FVIII recombinante.

As informações colhidas da epidemiologia estavam de acordo com o que a literatura apresenta: sexo, etnia, faixa etária. Porém relacionado às patologias associadas ao uso do FVIII e FVIII recombinante, encontramos uma ausência colossal de dados. Por exemplo: porque alguns pacientes hemofílicos, tanto leve como moderado e grave, apresentam após o uso do fator Cefaleia e/ou Dispneia, Hipertensão, febre e outros não relatados pelo paciente e nem tão pouco mencionados pela literatura.

Propõe-se outros estudos relacionados a Hemofilia A e as doenças associadas ao uso do fator VIII/Recombinante com o objetivo de contribuir para que os pacientes sejam resguardados de situações adversas melhorando sua qualidade de vida.

Não é fácil descobrir o que não é previsto. O desafio da ciência e da pesquisa científica diante do inusitado sempre foi a busca por respostas, pois partindo da premissa de que ciência não é somente comprovação, colocamo-nos diante do imprevisto. Assim nossa reação se apresenta com ares de dúvida: negamos ou comprovamos? Esse é o desafio da ciência.

O presente estudo apresenta necessidade de ser aprofundado. Talvez as respostas gerem resultados que diminuam a formação de inibidores nos pacientes hemofílicos. Relembrando os primórdios dos anos 1920 quando o tratamento era gelo, talas e repouso no leito, estamos diante do improvável, porém o novo pode ser a resposta.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henderson W. A brief history of hemophilia treatment. 2017 [acesso 18 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://hemophilianewstoday.com>
2. APH - Associação Portuguesa dos Hemofílicos. A Hemofilia – História. Disponível em: Acesso em: 31 de julho de 2020.
3. Biología y Geología. Material didáctico Eso Bachillerato. Dispositiva 33 b. publicado em 11 fev. 2013. Disponível em: <https://soclalluna.com/2obach/bloque-iv-herencia-y-genetica/ud13-genetica-mendeliana/diapositiva33-b/> Acesso em: 31 de julho de 2020.
4. Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A. Rev. Assoc. Med. Bras. Vol. 55 n, 2, São Paulo, 2009. Disponível em : <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029> Acesso em: 05 de setembro de 2020
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de hemofilia. 2. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde 2015.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2015. Brasília: Ministério da Saúde 2017 [acesso 08 de fevereiro de 2018]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/perfil_coagulopatias_hereditarias_brasil_2015.pdf
7. Garcia-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gaceta Méd México 2013.
8. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2017 is published by the World Federation of Hemophilia [Internet]. Montreal: WFH; 2019. Disponível em: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf1690.pdf>
9. FHEMOAM, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. Coagulopatias. Listagem de pacientes. <http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br/imprimeListagemPaciente> Acesso em: 11 de setembro de 2020 às 15:04h.
10. Sayago M, Lorenzo C. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. Interface (Botucatu). 2020; 24: e180722 <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>
11. Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 229-237, jul./dez. 2001. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/fisiologia_coagulacao.pdf acesso em: 02 de junho de 2020.
12. Andrade EV, Oliveira AT, Mendes AZ, Vasconcelos CB, Braga FLL, Couto JCF. Coagulação sanguínea e hemofilia: Qualidade de vida em pacientes hemofílicos. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Vol.7,n.3,pp.39-45 (Jun-Ago 2014) Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20160213_111100.pdf Acesso em 04 de julho de 2020
13. Ferreira CN, Sousa MO, Sant'Ana Dusse LM, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações A cell-based model of coagulation and its implications. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [online]. 2010, vol.32, n.5, pp.416-421. ISSN 1516-

8484. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>. Acesso em: 02 de julho de 2020.
14. Vine AK. Recent advances in haemostasis and thrombosis. *Retina*: January 2009 - Volume 29 - Issue 1 - p 1-7 doi: 10.1097/IAE.0b013e31819091dc Acesso em: 30 de julho de 2020.
 15. Norris LA. Blood coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* Vol. 17, No. 3, pp. 369–383, 2003 doi:10.1053/S1521-6934(03)00014-2, Disponível em: www.elsevier.com/locate/jnlabr/ybeog Acesso em 03 de julho de 2020.
 16. Rezende SM. Disorders of homeostasis: bleeding disorders. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4): 534-553 Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/335#> Acesso em: 04 de julho de 2020.
 17. Rodríguez DSC, Guzmán SS, Barreno RSG, Rubio JB, Nava ZAH. Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica. Hemostasis and factors associated with thrombotic tendency. *Rev Mex Patol Clin Med Lab* 2019; 66 (4): 227-233 Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2019/pt194g.pdf> acesso em: 03 de junho de 2020.
 18. Guerrero B, Lopez M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. clín* [online]. 2015, vol.56, n.4, pp. 432-454. ISSN 0535-5133. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010 acesso em: 03 de junho de 2020
 19. Espinosa G, Reverter JC. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Med. integral (Ed. impr)*; 38(4): 156-166, sept. 2001. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13018800> Acesso em 31 de julho de 2020
 20. Jameson JL, et al. *Harrison medicina interna*. 20 ed. Porto Alegre, RS: AMGH, 2020. 2 v.
 21. Carvalho MVH, Marchi E. Mecanismo de ação dos agentes hemostáticos locais e adesivos tissulares. Mechanism of action of topical hemostatic and adhesive tissue agents. *Rev Med Minas Gerais* 2013; 23(4): 504-509. DOI: 10.5935/2238-3182.20130077 Acesso em 04 de julho de 2020
 22. Prado TD, Ribeiro RG, Damasceno AD, Nardi AB. Hemostasia e procedimentos anti-hemorragicos. *Agrarian Academy, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.1, n.01; p. 2014*. Disponível em: <http://www.conhecer.org.br/Agrarian%20Academy/2014a/Hemostasis.pdf> Acesso em 30 de julho de 2020.
 23. Verrastro, T. Hemostasia. In: Verrastro, T., coord. *Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Atheneu, 2002.
 24. *Fatos Hemofílicos Atlanta, GA: Centros de Controle de Doenças* 2016. [acesso 08 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>
 25. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante MT e Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J. Blood Med.* 2014; 5: 175–184
 26. Souza TB, Duarte LP, Souto Filho JTD, Fernandez JH, Medina-Acosta E. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. Pharmacogenetics of development of inhibitory antibodies to

- factor VIII hemofilia. Revista Científica da FMC - Vol. 6, nº 1, 2011. Disponível em: <http://www.fmc.br/revista/V6N1P07-13.pdf> Acesso em: 05 de setembro de 2020.
27. Centers for Disease Central and Prevention – CDC. Hemophilia. How hemofilia is inherited. [acesso 08 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inheritance-pattern.html>
 28. Brasil. Ministério da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 48. [acesso 09 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/FatorVIIIRecombinante-final.pdf>
 29. Mahlangu J et al. Phase 3 study of recombinant fator VIII Fc fusion protein in severe hemofilia A. Blood 2014; 123:317-325. [acesso 08 de fevereiro de 2019]; Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/123/3/317.long?sso-checked=true>.
 30. Osooli M, Berntorp E. Inhibitors in haemophilia: what have we learned from registries? A systematic review (Review). J Intern Med 2015; 277: 1–15.
 31. Carvalho RA, Silva PH, Henneberg R. Incidence of factor VIII inhibitory antibodies in patients with hemofilia A seen at HEMOCE, Ceará, Brazil. J Bras Patol Med Lab 2016; 52 (6): 382-386.
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 [acesso 08 de fevereiro de 2018]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatia_s_hereditarias_plaqueopatias.pdf
 33. Pinheiro YT, Silva ECL, Maciel MA, Sousa ET. Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. Arch Health Invest 2017; 6 (5): 218-221
 34. Mannucci M. Hemophilia therapy: The future has begun. Journal of Haematologica February 2020. DOI: 10.3324
 35. Souza TB et al. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. Rev Cient FMC 2011; 6 (1).
 36. McCabe E et al. Measuring therapeutic relationship in the care of patients with haemophilia: A scoping review. Health Expect. 2018; 21(6): 1208–1230
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf Acesso em 04 de setembro de 2020.
 38. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 23, de 24 de janeiro de 2002. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF. 2002; Seção 1. (25).
 39. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. Haemophilia. 2004; 10 Suppl 2:10-6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2516.2004.00935> Acesso em: 04 de setembro de 2020.

40. Mancuso ME, Callaghan MU, Kruse-Jarres R, et al. Emicizumab prophylaxis in adolescent/adult patients with hemophilia A previously receiving episodic or prophylactic bypassing agent treatment: updated analyses from the HAVEN 1 study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):1071. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.15226> Acesso em: 04 de setembro de 2020.
41. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780–2782. doi:10.1182/bloodadvances.2018015842 Acesso em: 04 de setembro de 2020.
42. Catarino C, Campanico S, Rodrigues F, et al. Prophylaxis with emicizumab in children and adults with hemophilia A and inhibitors: preliminary data on 7 patients of a portuguese hemophilia center. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(Suppl 1):299. Disponível em: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263479/cristina.catarino.oliveira.prophylaxis.with.emicizumab.in.children.and.adults.html> Acesso em: 04 de setembro de 2020.
43. Haemate P. Fator VIII de coagulação/ fator de Willebrand. CSL Behring GmbH: Marburg, Alemanha, 2020.
44. Skinner MW. The patient reported outcomes, burdens and experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018; 4: (58). [acesso 09 de fevereiro de 2018]. Disponível em: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez46.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC5828307/#CR10>
45. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. and the Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *American Journal of Hematology*. 2015; 90 (5): 400-5.
46. Rouquayrol MZ, Silva MGC. Rouquaryol epidemiologia e saúde. 7 ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.
47. Declaração STROBE. Reforçando o relato de estudos observacionais em epidemiologia. Listas de verificação de estroboscópios: versão 4. Berna: Universidade de Berna; 2007. [acesso 06 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.hgo.pt/revista/public/journals/4/CGO-STROBE.pdf>
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Gestão de Hemocentros: relatos de práticas desenvolvidas no Brasil: IV Curso de Especialização em Gestão de Hemocentros: resumos das monografias finais [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Hemofilia A. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/@_@search?SearchableText=hemofilia+a Acesso em setembro de 2020.
50. Resolução CNS 304/00 - Pesquisas envolvendo Populações Indígenas. Brasil. Conselho Nacional de Saúde - CNS. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-18594>
51. Palmeira, G. Epidemiologia. In: Rozenfeld, S., Org. Fundamentos da Vigilância Sanitária. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2000.
52. Sousa ET, Veloso HH, Silva NA, Araújo JSM. Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba. *Rev Odontol Bras Central* 2013;21(61). Disponível em:

- <https://www.robrac.org.br/seer/index.php/ROBRAC/article/view/769/687>
Acesso em: 05 de agosto de 2020.
53. Martínez-Sánchez LM, Cardona-Velez J, Ramirez-Pulgarin S, Rodriguez-Gázquez MA. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con hemofilia registrados en la Liga de Hemofílicos de Antioquia (Colombia). *Rev. Méd. Risaralda* 2017; 23 (1): 34 – 37.
 54. Recht M, Neufeld EJ, Sharma VR, Solem CT, Pickard AS, Gut RZ, et al. Impact of acute bleeding on daily activities of patients with congenital hemophilia with inhibitors and their caregivers and families: observations from the Dosing Observational Study in Hemophilia (DOSE). *Value Health*. 2014; 17(6):744-8
 55. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Área territorial Brasileira. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Disponível em: <https://ibge.gov.br> Acesso em: 30 de julho de 2020.
 56. Martínez-Sánchez LM, Álvarez-Hernández LF, Ruiz-Mejía C, Jaramillo-Jaramillo LI, Builes-Restrepo LN, Villegas-Álzate JD. Hemofilia: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revisión bibliográfica. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Aug 16]; 36(2): 85-93. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2018000200085&lng=en. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v36n2.a11>.
 57. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi: Survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers (SIPPET). U.S. National Library of Medicine. [Acesso em: 15 de março de 2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064284>
 58. White GC, Kempton CL, Grimsley A, Nielsen B, Roberts HR. Cellular immune responses in hemophilia: why duo inhibitors develop in some, but not all hemophiliacs? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, v3 p 1676-1681
 59. DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemas. *Haemophilia*, may, 2015
 60. Montalvão S. Avaliação da resposta imune celular e humoral ao fator VIII da coagulação sanguínea em pacientes com hemofilia A. 2019 [acesso 03 de março de 2020]. Disponível em: <http://www.repositório.unicamp.br>
 61. Chaves DG, Rodrigues CV. Desenvolvimento de inibidores do Fator VIII na hemofilia A. *Rev. Bras. Hematol. Hemot.* 2009, v 31, n 5. (p 384-390).
 62. Witmer C, Young G, Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence *Therapeutic Advances in Hematology Review* 2013 v4 (1).
 63. Lorenzo, J., Lopez, A., Altisent, C. and Aznar, J. (2001) Incidence of factor VIII Inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age. *Br J Haematol* 113: 600–603
 64. Van der Bom, J., Mauser-Bunschoten, E., Fischer, K. and van den Berg, H. (2003) Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia. *Thromb Haemost* 89: 475–479.
 65. Kempton, C. and White, G., II, (2009) How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood* 113: 11–17.
 66. Kono, H. and Rock, K. (2008) How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 8: 279–289.

67. Franchini, M. and Lippi, G. (2011) Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis* 32: 439–447.
68. Iorio, A., Halimeh, S., Holzhauser, S., Goldenberg, N., Marchesini, E., Marcucci, M. et al. (2010) Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 8: 1256–1265.

8. ANEXOS E APÊNDICES

8.1 Anexo A – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração **Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)** 2007.

STROBE

Item	Nº	Recomendações
Título e Resumo		
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/ Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivo	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresenta, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (follow-up) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresenta os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação

Item	Nº	Recomendações
		<p>dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles</p> <p>Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.</p> <p>Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos.</p> <p>Estudos de Caso-Control: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.</p>
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresenta os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8	<p>Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração).</p> <p>* Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.</p>
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e por que.
Métodos estatísticos	12	<p>Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento.</p> <p>Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações.</p> <p>Explique como foram tratados os dados faltantes (“missing data”)</p> <p>Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas.</p> <p>Estudos de Caso-Control: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado.</p>

Item	Nº	Recomendações
		<p>Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem.</p> <p>Descreva qualquer análise de sensibilidade.</p>
Resultados		
Participantes	13	<p>Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados).</p> <p>*Descreva as razões para as perdas em cada etapa.</p> <p>**Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo.</p>
Dados descritivos	14	<p>Descreve as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial.</p> <p>Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse.</p> <p>Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total).</p>
Desfecho	15	<p>Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo</p> <p>Estudos de Caso-Controle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição.</p> <p>Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.</p>
Resultados principais	16	<p>Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos.</p> <p>Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados.</p>

Item	Nº	Recomendações
		Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resume os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
limitações	19	Apresenta as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresenta uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

Fonte: STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, 2017. Disponível em: <www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>. Acesso em: 15 maio 2017.

8.2 Anexo B – Parecer do CEP

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante.

Pesquisador: Marcos Bentes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11986918.6.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.328.112

Apresentação do Projeto:

Nos escritos judaicos encontra-se registros de doenças hemorrágicas. O Dr. John Conrad Otto publicou em 1803 o primeiro artigo sobre um transtorno de hemorragia familiar afetando somente os membros do sexo masculino. A doença hemorrágica tornou-se hemofilia em 1828, devido aos estudos realizados na Universidade de Zurique pelo estudante Friedrich Hopff e o Dr. Schonlein.

As alterações genéticas ocasionam transtorno funcional no fator VIII na hemofilia A e fator IX na hemofilia B e outros agentes hemostáticos. A prevalência estimada é de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A. No Brasil em 2015, os casos de coagulopatias hereditárias totalizaram 22.932 casos, dos quais 9.908 (43,21%) correspondem à hemofilia A, cadastrado 804 na região norte no Amazonas 251 casos.

As manifestações clínicas da hemofilia A, ocorre devido a traumas, procedimentos cirúrgicos ou espontânea, ocasionando sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral.

A terapia é realizada por infusão intravenosa de FVIII, proveniente de derivados de plasma ou de produtos recombinantes. Um grande problema no tratamento de pacientes com a hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores anti-fator VIII anticorpo.

Relacionados abaixo os tipos de concentrado de fatores da coagulação:

Os tipos de concentrado de fatores da coagulação são produzidos de duas maneiras:

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 3.326.112

fracionamento do plasma humano, ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes).

Tipos de produtos contendo fator VIII, derivado de plasma podem ser estratificados de acordo com o seu grau de pureza, sendo de: 1ª geração / Pureza intermediária; 2ª geração / Alta pureza; 3ª geração / Ultra Alta pureza: produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. O fator VIII recombinante divide-se em: Produtos de 1ª geração: adição de albumina humana estabilizando o produto; Produtos de 2ª geração: sem albumina e estabilizados com sucrose ou outro tipo de glicose; Produtos de 3ª geração: isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.

Decorrentes da doença ou do tratamento as complicações das hemofilias são:

Artropatia hemofílica, sequela mais frequente e incapacitante, decorrente da resposta inflamatória progressiva; algia que responde bem aos anti-inflamatórios e analgésicos; Hepatites, infecções crônicas pelo HBV e HCV, deve-se prevenir a cirrose, a falência hepática e o hepatocarcinoma.

Tendo em vista estes aspectos justifica-se este estudo, como objetivo de caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e investigar as doenças associadas ao uso do fator VIII e fator VIII recombinante.

A hemofilia é uma doença hereditária grave, mas um hemofílico devidamente assistido pode levar uma vida praticamente normal, devendo evitar ferimentos e contusões e receber transfusão de sangue quando necessário.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e investigar as doenças associadas ao uso do fator VIII e fator VIII recombinante, no período de 2007 a 2017 no HEMOAM.

Objetivos específicos:

Descrever os caracteres epidemiológicos dos pacientes com Hemofilia A residentes no Estado do Amazonas, no período de 2007 a 2017.

Investigar e descrever os dados encontrados nos prontuários, arquivados no SAME do HEMOAM no período de 2007 a 2017.

Descrever as características das patologias associada ao uso do fator VIII e fator VIII Recombinante em doentes hemofílicos tipo A.

Comparar as alterações registradas no prontuário relacionado ao fator VIII e Fator VIII recombinante com a literatura científica.

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 3.328.112

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Sobre os Riscos os proponentes relatam que "os riscos são mínimos por trata-se de um estudo documental com o instrumento de pesquisa a ser preenchido com dados dos prontuários dos pacientes cadastrados na HEMOAM e por não ser necessitar de intervenções direta com ser humano."

Benefícios:

Em relação aos benefícios, descrevem "Encontrar na pesquisa alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento, contribuindo para intervenções futuras".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tipo de estudo:

O método epidemiológico quantitativo, dentre os seus delineamentos, apresenta o estudo transversal descritivo retrospectivo que será utilizado nesta pesquisa. Serão coletados dados epidemiológicos sobre aspectos clínicos e demográficos das anotações realizadas nos prontuários das pessoas com diagnóstico de hemofilia A com cadastro na FHMOAM.

Local de estudo:

Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas

População e amostra:

Segundo a publicação do Ministério da Saúde de 2017, (Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil):no Amazonas, temos estratificado em 2015 um quantitativo de 251 casos cadastrados de pacientes diagnosticado com Hemofilia A.

A proposta dos pesquisadores é realizar um estudo com a população de pacientes diagnosticados com Hemofilia A, no período de 2007 a 2017, atendidos e cadastrados na FHMOAM. Nesta pesquisa utilizaremos a população total, devido ao quantitativo de pacientes, não utilizaremos a amostragem.

Critérios de inclusão e exclusão:

Este estudo utilizará como fonte todos os documentos em arquivo no Departamento da FHMOAM levando em consideração os seguintes critérios.

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 3.328.112

Crítérios de inclusão:

- Prontuário de pacientes com diagnóstico de hemofilia A com registros correspondentes ao período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.
- Prontuários preenchidos com 70-100% das informações requeridas para este estudo.

Crítérios de exclusão:

- Prontuários de pacientes com diagnóstico de hemofilia A de etnia indígena;
- Prontuários com letra ilegível e c incompletos.

Coleta de dados:

O início da coleta de dados está previsto para o mês de janeiro de 2018, após liberação do Comitê de Ética e Pesquisa da FHMOAM e de posse da carta de autorização.

Utilizaremos como instrumento de coleta de dados um formulário definido pela equipe, em anexo no Apêndice C.

Análise dos dados:

Os dados demográficos, epidemiológicos e características clínicas dos pacientes serão elaborados com o programa Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) sistematizando os dados na planilha eletrônica e buscando aferir a frequência absoluta para cálculo dos testes estatísticos apresentados na forma de tabelas, gráficos e figuras. Os dados serão descritos por meio da frequência e sobre os quais serão aplicados os testes de 2 (qui quadrado) para as medidas de associação os de correlação de Pierson para avaliação de correlação e os de tendência central e dispersão (média, mediana, variância), e (desvio padrão).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto: Anexado na PB - Adequado
2. Carta de Anuência da Instituição: Adequado e presente na PB
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): Propõe dispensa
4. Termo de Compromisso de utilização de dados (TCUD): Anexado na PB (Adequado)
5. Instrumento da pesquisa (Inquérito epidemiológico): Anexado ao projeto (Inadequado)
6. Riscos: Adequado
7. Benefícios: Adequado
8. Currículo Lattes: Link do pesquisador responsável na PB (Adequado)

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 3.328.112

9. Critérios de Inclusão e Exclusão: Adequado
 10. Número de pacientes a serem incluídos: Adequado
 11. Carta de Anuência dos Pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa: Não Anexado na PB - Inadequado
 12. Carta de Anuência dos Setores: Não Anexado na PB - Inadequado

Recomendações:

1. Último objetivo específico precisa ser revisto pois comparar as alterações registradas no prontuário relacionado ao fator VIII e Fator VIII recombinante com a literatura científica é algo inerente a discussão da dissertação, portanto não deve ser considerado objetivo já que obrigatoriamente irá compor a discussão do trabalho.
2. Recomenda-se rever o documento que servirá de instrumento de coleta de dados não fica claro quais exames bioquímicos e exames de imagens serão avaliados para constatar comorbidades associadas ao uso de fatores
3. Incluir documentos faltantes (cartas de Anuência dos Pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa e dos setores envolvidos)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é executável e importante para caracterizar o perfil epidemiológico em pacientes hemofílicos atendidos na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM. Baseado na análise do relator, foi considerado viável do ponto de vista ético e de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), apenas seguir as recomendações propostas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Além dos itens mencionados pelo Relator, o Colegiado recomenda ao Pesquisador inserir Carta resposta (documento em word) a todas as recomendações solicitadas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239357.pdf	26/11/2018 23:48:24		Aceito
Outros	TDCLE.docx	26/11/2018 23:47:30	Marcos Bentes	Aceito
Outros	TCUD.docx	26/11/2018 23:47:10	Marcos Bentes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.docx	26/11/2018 23:46:42	Marcos Bentes	Aceito

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemam@gmail.com

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 3.328.112

Investigador	Projeto.docx	26/11/2018 23:46:42	Marcos Bentes	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	26/11/2018 23:45:26	Marcos Bentes	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	26/11/2018 23:44:17	Marcos Bentes	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

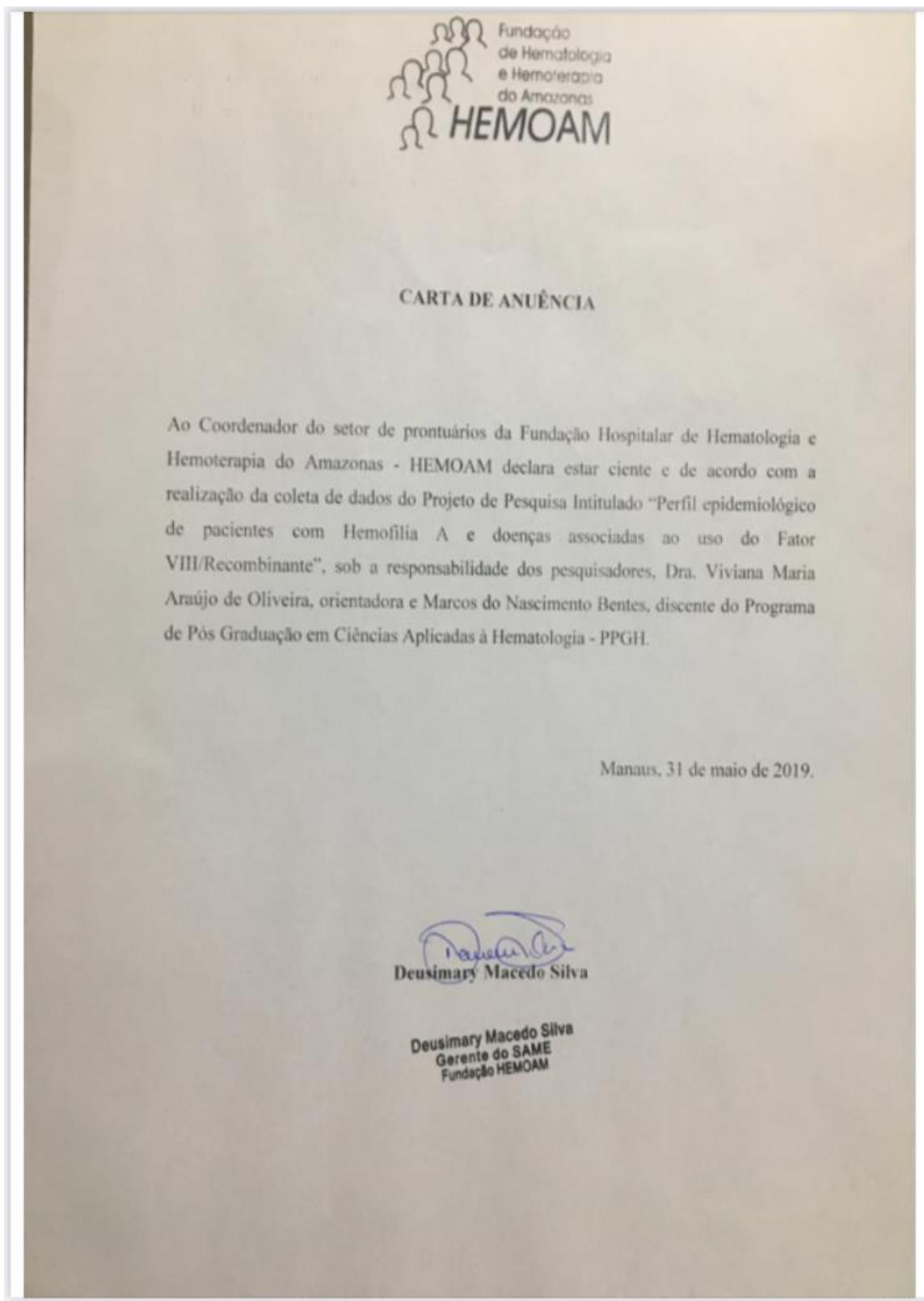
Não

MANAUS, 15 de Maio de 2019

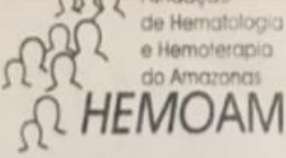
Assinado por:
Allyson Guimarães da Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Constantino Nery, 4397, Bl. A, Sala do CEP-HEMOAM
Bairro: Chapada **CEP:** 69.050-002
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cephemoam@gmail.com

8.3 Anexo C – Carta de Anuência



8.4 Anexo D – Carta de Anuência / Autorização


Fundação
de Hematologia
e Hemoterapia
do Amazonas
HEMOAM

CARTA DE ANUÊNCIA

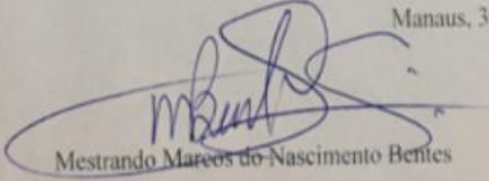
Os pesquisadores Marcos do Nascimento Bentes e Dra. Viviana Maria Araújo de Oliveira responsáveis pelo Projeto de Pesquisa “Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante”, declaram estar ciente e de acordo com as regulamentações desta conceituada instituição.


Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- 1- Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Fundação HEMOAM.
- 2- Obedecerem às disposições éticas de proteger os dados do prontuário dos participantes da pesquisa, garantindo o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.

Assegurando a privacidade dos pacientes citadas nos documentos institucionais de modo a proteger suas imagens, seus dados, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012, e obedecendo as disposições legais estabelecidas na Constituição Federal Brasileira, artigo 5º, incisos X e XIV e no Novo Código Civil, artigo 20.

Manaus, 30 de maio de 2019.


Mestrando Marcos do Nascimento Bentes


Orientadora Dra. Viviana Maria Araújo de Oliveira

8.5 Anexo E – Folha de Rosto

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante.			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 250			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Marcos Bentes			
6. CPF: 193.940.472-04		7. Endereço (Rua, n.º): Av. José de Arimatéia ALEIXO 1088 MANAUS AMAZONAS 69083040	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: 92991062360	10. Outro Telefone:
11. Email: marcosbentesdoc@hotmail.com			
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do paramProjeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao paramProjeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>06, 11, 18</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM		13. CNPJ: 63.678.320/0001-15	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone:		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>NELSON ABRÁHIM FRAIJI</u>		CPF: <u>0225681852-99</u>	
Cargo/Função: <u>DIRETOR PRESIDENTE</u>		 Nelson Fraiji Diretor-Presidente Fundação Hospitalar HEMOAM	
Data: <u>08, 11, 18</u>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

8.6 Apêndice A – TCUD



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONA
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO AMAZONAS



PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA – PPGH

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS – TCUD

Pesquisa: “Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante”.

Objetivo: Caracterizar o perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e investigar as doenças associadas ao uso do fator VIII e fator VIII recombinante, no período de 2007 a 2017 no HEMOAM.

Na qualidade de pesquisadores, assumimos compromisso ético de salvaguardar a privacidade, a confidencialidade e o anonimato de dados a que teremos acesso aos prontuários dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A com cadastro e sob responsabilidade da FHEMOAM da cidade de Manaus, Amazonas.

Comprometemo-nos a manter o anonimato dos sujeitos da pesquisa quando da apresentação e publicação do estudo em eventos científicos e periódicos de divulgação científica.

Declaramos estar cientes que constitui infração ética, as divulgações com utilização desautorizada de dados e informações.

Manaus/AM, 23 de outubro de 2018.

Mestrando: Marcos do Nascimento Bentes

Telefones: (92) 99106-2360 E-mail: marcosbentesdoc@hotmail.com

CPF: 193940472-04 / RG: 747245 SSP – AM

8.7 Apêndice B – TDCLE



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO AMAZONAS



PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA - PPGH

TERMO DE DISPENSA DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO TDCLE

Por este termo, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, CEP/FHEMOAM a dispensa da apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em razão dessa pesquisa de título: **“Perfil epidemiológico de pacientes com Hemofilia A e doenças associadas ao uso do Fator VIII/Recombinante”**, apresentar caráter retrospectivo, por se tratar de levantamento de dados junto a prontuários ou similar, os quais serão mantidos em sigilo, em conformidade com o que prevê os termos da Resolução n° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde.

Manaus/AM, 23 de outubro de 2018.

Mestrando: Marcos do Nascimento Bentes

Telefones: (92) 99106-2360 E-mail: marcosbentesdoc@hotmail.com

CPF: 193940472-04 / RG: 747245 SSP – AM

8.8 Apêndice C – Instrumento de Coleta



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
 FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E
 HEMOTERAPIA DO AMAZONAS



PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA - PPGH

Formulário de Pesquisa

I - Identificação

Nome do paciente (letras iniciais): _____ N. do prontuário: _____ Idade: ____

Data de nascimento: __/__/__ Estado civil: _____ Raça: _____

Gênero: __ masculino __ Feminino Altura: _____ Peso: _____

Escolaridade: _____ Ocupação: _____

Residência/local: _____

Nº. de moradores no domicílio: ____ Renda familiar aproximada: _____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Beneficiário de algum programa social? ____ Qual (is): _____

II – Dados Clínicos

Data do diagnóstico da doença: __/__/__ Início do tratamento: __/__/__

Sinais e sintomas apresentado: _____

História familiar da doença: _____ (Grau de parentesco) _____

Classificação clínica: () Leve () Moderada () Grave

Exames realizados para confirmação do diagnóstico: _____

Faz uso de: () FVIII () FVIII Recombinante Há quanto tempo: ____ ano e mês

Doses de concentrado de fator de coagulação utilizadas/ano

Ano				
Fator / Dose				

III- Exames

Data da realização dos exames:

Exames laboratoriais: (mencionar os exames realizados e os resultados)

Exames de Imagem: (mencionar o exame de imagem realizado e o laudo)

VI - Complicações - Doenças Associadas

Hemorragias: _____ (tipo, região afetada, tratamento) _____

Artropatias: ____ (tipo, região afetada, tratamento) _____ Outras: _____

OBS: _____

Data da coleta de dados: ____/____/____