



TRATAMENTO PROFILÁTICO EM PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE

I. INTRODUÇÃO

A hemofilia congênita é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) da coagulação.

A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente em leve, moderada e grave, quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou $> 0,05$ a $0,40$ UI/ml), de 1% a 5% (ou $0,01$ a $0,05$ UI/ml) e inferior a 1% (ou $< 0,01$ UI/ml), respectivamente.

A manifestação clínica mais frequente nos pacientes com hemofilia grave são as hemorragias músculo-esqueléticas, principalmente as hemartroses. Hemartroses de repetição em uma mesma articulação (articulação-alvo) podem levar à degeneração articular progressiva, denominada artropatia hemofílica. A prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos na hemofilia requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente.

Atualmente, existem duas modalidades de tratamento de reposição com concentrado de fatores de coagulação: tratamento sob demanda e tratamento profilático. O tratamento sob demanda refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação após a ocorrência do episódio hemorrágico. O tratamento profilático se subdivide em duas modalidades, a saber: (1) a profilaxia primária; e, (2) a profilaxia secundária, que pode ser de longa ou curta duração.

No Brasil, existem 10.381 pacientes com hemofilia¹. Esta é a terceira maior população mundial de pacientes com hemofilia de acordo com dados da Federação Mundial de Hemofilia.

Ao longo dos anos, o Ministério da Saúde tem trabalhado em prol da melhoria da assistência aos pacientes com hemofilia e, para tal, vem implantando ações que aproximam o Programa do Brasil aos melhores tratamentos desenvolvidos no mundo.

Este incremento possibilitou duplicar as quantidades de concentrado de fator de coagulação VIII e IX adquiridos em 2012 em comparação com 2011, adequando a disponibilidade dos medicamentos às recomendações internacionais de 3,0 UI per capita de fator VIII, atendendo às reivindicações de pacientes, familiares e tratadores e condição essencial para a implantação de novas ações fundamentais para melhoria da

¹ 1Dados do Sistema Hemovida Web Coagulopatias em 31/12/2011

assistência aos pacientes, tais como o tratamento de imunotolerância, profilaxia primária e secundária de curta duração.

A implantação destas ações no Programa de Coagulopatias é sem precedentes no país e é agora reconhecida como política pública garantida pelo Ministério da Saúde. Entretanto, faz-se necessário avançar na questão da *profilaxia secundária de longa duração* para os pacientes com hemofilia grave que, embora fora dos critérios de inclusão da profilaxia primária, apresentam sangramentos frequentes com consequentes complicações e impacto na sua qualidade de vida.

II. DESCRIÇÃO TÉCNICA DOS DIVERSOS TIPOS DE TRATAMENTO DE REPOSIÇÃO EM HEMOFILIA

1. TRATAMENTO SOB DEMANDA

Refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação deficiente após a ocorrência do episódio hemorrágico. Este foi o tratamento realizado para hemofilia no Brasil até o ano de 2011.

População-alvo: todos os pacientes com hemofilia, todas as formas e outras coagulopatias hereditárias. (10.381 pacientes)

2. TRATAMENTO PROFILÁTICO

2.1. Profilaxia Primária

Refere-se ao tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo, após ocorrência da primeira hemartrose e antes dos 3 anos de idade.

Esta modalidade foi implantada pelo Ministério da Saúde em dezembro de 2011. No Brasil, a modalidade proposta foi a de doses escalonadas (a semelhança dos protocolos canadense e holandês), que tem como base iniciar com 1 dose semanal, que pode ser escalonada a 2 ou 3 doses semanais na dependência da ocorrência de hemorragias com a dose atual. Este esquema leva em conta a variabilidade individual do padrão hemorrágico e, conseqüentemente, reduz os gastos com uso desnecessário de concentrado.

População-alvo: somente pacientes com hemofilia grave (3.421 pacientes, em 14/05/2012)

2.2. Profilaxia Secundária

2.2.1. De curta duração

Refere-se ao tratamento de reposição administrado de maneira intermitente por tempo determinado, em geral, de 3 a 12 meses, para tratamento de sangramentos frequentes e complicações.

População-alvo: todos os pacientes com hemofilia, todas as formas. (10.381 pacientes)

2.2.2. De longa duração

Refere-se ao tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo (> 45 semanas por ano), iniciada após duas ou mais hemartroses ou após os dois anos de idade.

População-alvo: somente para pacientes com hemofilia grave. (3.421 pacientes, em 14/05/2012)



RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE CURTA DURAÇÃO EM HEMOFILIA

Com a finalidade de padronizar o uso da profilaxia secundária de curta duração para pacientes com hemofilia no Brasil, seguem as recomendações abaixo:

1. Definições

Profilaxia em hemofilia refere-se à infusão endovenosa de concentrado de fator antes da ocorrência de sangramento ou com a intenção de preveni-lo. A profilaxia primária refere-se ao tratamento preventivo instituído antes do início do dano articular e a secundária após o início do dano articular.

A profilaxia secundária pode ser de longa ou curta duração. Esta refere-se ao tratamento intermitente (de curto prazo) devido a sangramentos freqüentes. A profilaxia secundária de curta duração deverá ser iniciada somente após resolução completa do sangramento em questão.

O presente documento tem como objetivo recomendar o uso da profilaxia secundária de curta duração em hemofilia.

2. Indicações, tempo de uso e doses recomendadas para profilaxia secundária de curta duração em pacientes com hemofilia sem inibidor

2.1. Articulação-alvo

A articulação que sofre 3 ou mais hemartroses no período de 6 meses é denominada articulação-alvo. Neste caso, a profilaxia secundária é recomendada por um período médio de 3 meses ou até o controle da sinovite e do sangramento recorrente e máximo de 6 meses, associado ao tratamento adequado da articulação, como fisioterapia e/ou sinovectomia. O seguimento do paciente com avaliação periódica é fundamental para definição do tempo de uso. A dose é de 20 UI a 30 UI por kg de peso de concentrado de fator VIII 3 vezes por semana para hemofilia A ou 30 UI a 40 UI por kg de peso de concentrado de fator IX 2 vezes por semana para hemofilia B.

Obs.: a profilaxia secundária não substitui a sinovectomia radioativa, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia secundária de curta duração.

2.2. Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonal, síndrome compartimental)

Nestas situações, após o tratamento adequado da hemorragia com desaparecimento do hematoma recomenda-se profilaxia por período máximo de 3 meses. A dose é de 20 UI a 30 UI por kg de peso de concentrado de fator VIII 3 vezes por semana para hemofilia A ou 30 UI a 40 UI por kg de peso de concentrado de fator IX 2 vezes por semana para hemofilia B.

Obs.: a profilaxia secundária deverá ser iniciada somente após o desaparecimento completo do hematoma.

2.3. Hemorragia intracraniana

Nos casos de hemorragia intracraniana (HIC) recomenda-se, após o tratamento adequado da hemorragia, instituir profilaxia secundária de curta duração.

Se a HIC ocorreu devido a trauma manter até no máximo 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses e no máximo 12 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária de longa duração.

Doses: 20 UI a 30 UI por kg de peso de concentrado de fator VIII 3 vezes por semana para hemofilia A ou 30 UI a 40 UI por kg de peso de concentrado de fator IX 2 vezes por semana para hemofilia B.

3. Indicações, tempo de uso e doses recomendadas para profilaxia secundária de curta duração em pacientes com hemofilia com inibidor

3.1. Articulação-alvo

A articulação que sofre 3 ou mais hemartroses no período de 6 meses é denominada articulação-alvo. Neste caso, a profilaxia secundária é recomendada por um período mínimo de 3 meses e máximo de 6 meses. Neste caso, o seguimento do paciente com avaliação periódica é fundamental para definição do tempo de uso.

Doses: Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA) 75 UI por kg de peso 3 vezes por semana (as segundas, quartas e sextas) ou concentrado de fator VII ativado recombinante (CFVIIar) 90 mcg por kg de peso por dia em dias alternados.

Obs:

a. a profilaxia secundária não substitui a sinovectomia radioativa, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia secundária de curta duração.

b. A escolha do produto bypass dependerá da resposta clínica do paciente ao uso destes produtos. A resposta hemostática ao uso destes produtos deve ser reavaliada continuamente e caso não haja controle do sangramento e/ou em caso de recidiva do sangramento sugere-se que o uso do produto adequado seja reavaliado.

3.2. Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonal, síndrome compartimental)

Nestas situações, após o tratamento adequado da hemorragia com desaparecimento do hematoma recomenda-se profilaxia por período máximo de 3 meses.

Doses: Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA) 75 UI por kg de peso 3 vezes não consecutivos por semana por semana (por exemplo as segundas, quartas e sextas ou terças, quintas e sábados) ou concentrado de fator VII ativado recombinante (CFVIIar) 90 mcg por kg de peso por dia em dias alternados.

3.3. Hemorragia intracraniana

Nos casos de hemorragia intracraniana (HIC) recomenda-se, após o tratamento adequado da hemorragia, instituir profilaxia secundária de curta duração.

Se a HIC ocorreu devido a trauma manter até no máximo 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses e no máximo 12 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária de longa duração.

Doses: Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA) 75 UI por kg de peso 3 vezes não consecutivos por semana por semana (por exemplo as segundas, quartas e sextas ou terças, quintas e sábados) ou concentrado de fator VII ativado recombinante (CFVIIar) 90 mcg por kg de peso por dia, inicialmente uma vez ao dia e a seguir em dias alternados.



RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE LONGA DURAÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA GRAVE

1. Introdução

A recomendação *Profilaxia Secundária de longa duração em pacientes com hemofilia grave* deverá ser observada pelos entes de assistência de forma preliminar, de maneira a possibilitar a avaliação prática de uso, comportamento do tratamento profilático secundário no país e fornecer outros subsídios para posterior Consulta Pública oficial, objetivando a publicação da revisão do *Manual de Tratamento das Coagulopatias*, prevista para o início de 2013.

2. Profilaxia em pacientes adultos e adolescentes

O uso da profilaxia em adultos e adolescentes pode ser realizado através da manutenção da profilaxia primária após a adolescência, do uso de profilaxia intermitente adaptada a sua atividade esportiva ou risco potencial de traumas, ou pode ser uma profilaxia secundária iniciada tardiamente, tanto em períodos de curta ou longa duração. A individualização do tratamento, com estudo do fenótipo e farmacocinética do paciente, e do seu envolvimento na decisão é de grande valia.

3. Profilaxia secundária após suspensão da profilaxia primária

Adolescentes e adultos com hemofilia grave em uso de profilaxia primária na infância devem ser estimulados a manter a profilaxia até alcançar a maturidade física. (nível de recomendação 2B). No Brasil, esta idade foi definida como 18 anos.

Não existe recomendação sobre idade-padrão para suspensão da profilaxia primária. Entretanto, a maioria dos especialistas a suspendem entre 18 e 21 anos. Em alguns países, os pacientes farão uso da profilaxia primária durante toda a vida. Um estudo recente sugere suspender a profilaxia primária aos 18 anos se o paciente tiver menos de 1 sangramento por ano por dois anos consecutivos e retornar ao esquema profilático se o paciente apresentar 9 episódios de sangramento em 1 ano ou 7 por ano por dois anos consecutivos ou 6 por ano por 3 anos consecutivos. Neste estudo, realizado somente com pacientes com hemofilia A, 53% dos pacientes necessitaram de profilaxia primária por toda a vida e 25% mudaram para tratamento sob demanda, mantendo esta modalidade por toda a vida. Os 22% restantes migraram de tratamento várias vezes. Os resultados deste estudo se assemelham aos do grupo dinamarquês que reportou que 45% dos pacientes com hemofilia A grave daquele país suspenderam a profilaxia primária.

No caso do Brasil, nascem aproximadamente 70 pacientes com hemofilia grave ao ano (Hemovida Web Coagulopatias, dados não publicados, 2012). Assim, em 18 anos, aproximadamente 1.200 pacientes estarão, potencialmente, em profilaxia primária. De acordo com os dados acima, aproximadamente 50% permanecerão em profilaxia.

4. Profilaxia intermitente adaptada a sua atividade esportiva ou risco potencial de traumas

Em indivíduos que mostram ter um fenótipo mais moderado, o uso de profilaxia intermitente adaptada a sua atividade esportiva ou a outras atividades que levam a um risco potencial de traumas pode ser considerado, mas deve-se ter um planejamento quanto à monitorização destes pacientes, com possibilidade de reintrodução da profilaxia se necessário (nível de recomendação 2C).

5. Profilaxia secundária iniciada tardiamente

Esta modalidade de profilaxia secundária é a mais complexa, tendo-se em vista que pacientes que não iniciaram profilaxia em idade tenra (profilaxia primária) apresentam lesões osteo-esqueléticas graves e muitas vezes irreversíveis. A instituição da profilaxia nesta situação não recupera a funcionalidade osteo-esquelética, mas reduz o número de sangramentos e melhora a qualidade de vida, incluindo redução de faltas no trabalho e na escola.

No Brasil, o número estimado de pacientes com hemofilia grave é de 3.421 (Hemovida Web Coagulopatias, em 14/05/2012). A instituição de profilaxia para estes pacientes deverá levar em conta o fenótipo da doença (quadro hemorrágico) e a farmacocinética do fator em cada paciente de forma individualizada. Assim, caso aproximadamente 50% dos pacientes necessite profilaxia para o controle das hemorragias, cerca de 1.700 pacientes serão candidatos imediatos a esta modalidade. Uma vez que estes pacientes são adultos e seu peso é bastante superior ao das crianças em profilaxia primária, o custo relacionado ao uso do concentrado de fator será maior. Por outro lado, pacientes adultos, em geral, sangram menos que as crianças e a farmacocinética do concentrado de fator é mais favorável que na criança. Desta forma, para uma avaliação mais adequada das quantidades e custos necessários para instituição desta modalidade, recomenda-se realizar um estudo econômico para melhor mensuração dos números.

6. Referências

- Berntorp, E., Astermark, J., Bjorkman, S., Blanchette, V.S., Fischer, K., Giangrande, P. L. F., et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilic: summary statement. *Haemophilia*, 2003; 9 (suppl. 1): 1-4.
- Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 2010; 16 (Suppl. 5): 181-188.
- Carlsson, K. S., Hojgard, S., Lindgren, A., Lethagen, S., Schulman, S., Glomstein, A., et. Al. Costs of on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilic in Norway and Sweden. *Haemophilia*, 2004; 10: 515-526.
- IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerencia de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da

População do Brasil por Sexo e Idade para o Período de 1980-2050. Revisão 2004

- Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Reviews*, 2009; 23: 267–274.
- Manco-Johnson M et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *NEJM*, 2007; 357(6): 535-544.
- Ministério da Saúde. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005.
- Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*. 2009 Jan;15(1):142-9.
- Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J Writing group: on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 149, 498–507
- Santos AC, Rezende SM. Custo da implementação da profilaxia primária para pacientes com hemofilias A e B graves no Brasil. 2007 (revisado 2011), não publicado.
- Schramm, W., Berger, K. Economics of prophylactic treatment. *Haemophilia*, 2003; 9: 111-116.
- van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG et al. Can longterm prophylaxis for severe hemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *Br J Haematol* 2005; 130: 107–12.
- Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, and van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011;96(5):738-743.
- World Federation of Hemophilia. Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2010. www.wfh.org (acessado em 14-09-2012).