

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CAMPUS FLORIANÓPOLIS  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

Dainara Marques da Silveira

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES  
HEMOFÍLICOS A, ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA**

FLORIANÓPOLIS  
2019

Dainara Marques da Silveira

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES  
HEMOFÍLICOS A, ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I no curso de graduação em farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Solange Lúcia Blatt  
Coorientador: Geverthon Rodrigues De Oliveira

FLORIANÓPOLIS  
2019

Dainara Marques da Silveira

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES  
HEMOFÍLICOS A, ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA**

Trabalho de Conclusão de curso de Graduação submetido a  
Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos  
requisitos para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

**Banca Examinadora:**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Solange Lúcia Blatt**

Orientadora

---

**Prof.<sup>o</sup> Dr. Eduardo Monguilhott Dalmarco**

Membro da Banca

---

**Dra. Vivian Karla Brognoli Franco**

Membro da Banca

**Florianópolis, novembro de 2019**

## RESUMO

**Introdução:** A hemofilia A é uma doença hemorrágica de herança genética ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator de coagulação VIII. O tratamento com a infusão de VIII exógeno é realizado com a finalidade de evitar sangramentos que podem ocorrer de forma espontânea ou devido a traumas. Um dos principais problemas associados ao tratamento da hemofilia A consiste no desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos produzidos contra o fator exógeno infundido. O tratamento eleito para pacientes com hemofilia A e inibidor é a imunotolerância (IT), que consiste na infusão do fator VIII em altas doses na tentativa de dessensibilizar o paciente e com o uso de agentes bypass no controle dos sangramentos. Em Santa Catarina temos 324 pacientes hemofílicos A e 54 desenvolveram o inibidor, o protocolo de imunotolerância foi implantado em 2014 e desde então o tratamento foi realizado nos pacientes hemofílicos A com inibidor que atendiam a critérios estipulados pelo protocolo, mas não se tinha números do sucesso da erradicação do inibidor. **Objetivos:** avaliar o perfil clínico de pacientes hemofílicos A submetidos ao tratamento de IT; **Metodologia:** estudo multicêntrico, observacional, retrospectivo e prospectivo, realizado entre janeiro a outubro de 2019, em pacientes hemofílicos A com desenvolvimento de inibidor de alta resposta (>5 UB/MI) atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. Os dados demográficos e clínicos foram coletados a partir de prontuários e de avaliação clínica. **Resultados e Discussão:** Dos 324 pacientes hemofílicos A em Santa Catarina, 54 desenvolveram inibidor e apenas 19 pacientes apresentaram o critério de inclusão para início da IT. Foram analisados, a idade a qual os pacientes foram detectados com o 1º inibidor e a idade a qual foram submetidos a IT, prevalência da gravidade da hemofilia, tempo até a erradicação do inibidor. A mediana de idade ao início da IT foi de 4 anos (1-42), e a mediana do título de inibidor ao início da IT foi de 7,2 UB/mL (1,2-384). A mediana do pico histórico de inibidor foi de 64 UB/mL (19,2-870,4) como mediana de 2 anos (0,7-13) do tempo entre a detecção do 1º inibidor e início da IT. Apresentaram sucesso completo á IT 6 pacientes (31,6%) e sucesso parcial 3 pacientes (15,8%), com título de inibidor < 5 UB/mL, deixando a necessidade do uso dos agentes bypass para o controle de sangramentos. Do total, 9 pacientes (47,4%) interromperam o uso de agentes bypass em um período mediano de 15,5 meses (5-30) após início da IT. Houve redução significativa dos títulos de inibidores, comparados ao início da IT e

após 6 meses de IT, a gravidade da hemofilia influenciou no desenvolvimento dos inibidores em 84% dos pacientes analisados, devido a maiores chances de sangramento, necessitando de maiores infusões do fator VIII exógeno. **Conclusão:** O tratamento de IT em pacientes hemofílicos A com o desenvolvimento de inibidor é viável para a erradicação do inibidor, mesmo que em pacientes com um prognóstico não favorável. Observou-se uma redução significativa dos títulos de inibidores de alta resposta mesmo em pacientes que ainda não terminaram o tratamento de IT. Os resultados obtidos ao longo do estudo estimulam aos profissionais continuarem os tratamentos de IT mesmo em pacientes que inicialmente não apresentem um bom prognóstico e evitar que novos pacientes atinjam esse patamar, o ideal é sempre que possível já iniciar o tratamento para termos um bom prognóstico.

**Palavras-chave:** hemofilia A, inibidor, imunotolerância.

## ABSTRACT

**Introduction:** Haemophilia A is an inherited hemorrhagic disease linked to the X chromosome, characterized by quantitative and / or qualitative deficiency of coagulation factor VIII. Treatment with exogenous VIII infusion is performed to prevent bleeding that may occur spontaneously or due to trauma. One of the main problems associated with the treatment of hemophilia A is the development of inhibitors, which are antibodies produced against infused exogenous factor. The treatment chosen for patients with haemophilia A and inhibitor is immunotolerance (IT), which consists of high-dose factor VIII infusion in an attempt to desensitize the patient and the use of bypass agents to control bleeding. In Santa Catarina we have 324 hemophiliac patients A and 54 developed the inhibitor, the immunotolerance protocol was implemented in 2014 and since then the treatment has been performed in hemophiliac patients with inhibitor that met the criteria stipulated by the protocol, but had no success numbers in the eradication of inhibitor. **Objectives:** To evaluate the clinical profile of hemophiliac patients undergoing IT treatment; **Methodology:** Multicentric Study, observational, retrospective and prospective study, carried out from January to October 2019, in hemophilic A patients with development of a high response inhibitor ( $> 5$  UB / MI) treated at the Hematology and Hemotherapy Center of Santa Catarina. Demographic and clinical data were collected from medical records and clinical evaluation. **Results and Discussion:** Of the 324 hemophilic A patients in Santa Catarina, 54 developed inhibitors and only 19 patients underwent IT. We analyzed the age at which patients were detected with the 1st inhibitor and the age at which they underwent IT, prevalence of hemophilia severity, time to inhibitor eradication. The average age at the onset of IT was 4 years (1-42), and the average inhibitor titer at the onset of IT was 7.2 UB / mL (1.2-384). The average historical inhibitor peak was 64 UB / mL (19.2-870.4) as a median of 2 years (0.7-13) of the time between detection of the 1st inhibitor and the onset of IT. 6 patients (31.6%) had complete success and 3 patients (15.8%) had partial success, with an inhibitor titer  $<5$  UB / mL, leaving the need for bypass agents to control bleeding. Of the total, 9 patients (47.4%) discontinued the use of bypass agents within an average period of 15.5 months (5-30) after the onset of IT. There was a significant reduction in inhibitor titers compared to the onset of IT and after 6 months of IT, the severity of haemophilia influenced the development of inhibitors in 84% of the patients analyzed, due to higher chances of bleeding, requiring greater factor VIII

exogenous infusions. **Conclusion:** Treatment of IT in haemophilic A patients with inhibitor development is feasible for inhibitor eradication, even in patients with an unfavorable prognosis. A significant reduction in high-response inhibitor titers has been observed even in patients who have not yet completed IT treatment. The results obtained throughout the study encourage professionals to continue IT treatments even in patients who initially do not have a good prognosis and to prevent new patients from reaching this level, ideally whenever possible to start treatment to have a good prognosis.

**Keywords:** hemophilia A, inhibitor, Immune tolerance induction.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Processo de transmissão de genes da hemofilia .....	13
<b>Figura 2.</b> Mecanismo de desenvolvimento do anticorpo anti-fator VIII .....	16
<b>Figura 3.</b> Distribuição de pacientes diagnosticados com hemofilia A em Santa Catarina e classificados conforme a gravidade da hemofilia.....	25
<b>Figura 4.</b> Dados percentuais de pacientes hemofílicos A com desenvolvimento de inibidor.....	26
<b>Figura 5.</b> Gráfico de redução no título do inibidor pacientes com sucesso total no tratamento de IT.....	31
<b>Figura 6.</b> Gráfico de redução no título do inibidor pacientes com sucesso parcial no tratamento de IT.....	32
<b>Figura 7.</b> Gráfico de redução no título do inibidor pacientes que ainda estão em tratamento de IT.....	32

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados referentes aos 19 pacientes com hemofilia A e inibidor, que foram submetidos ao tratamento de IT, incluídos neste estudo.....	27
<b>Tabela 2.</b> Dados clínicos e laboratoriais dos 19 pacientes com hemofilia A e inibidor, submetidos ao tratamento de IT.....	27
<b>Tabela 3.</b> Avaliação da resposta ao tratamento IT, em pacientes hemofílicos A.....	29
<b>Tabela 4.</b> Dados clínicos e variáveis utilizadas de acordo com a resposta ao tratamento de IT dos pacientes hemofílicos A .....	31
<b>Tabela 5.</b> Fatores de preditores de insucesso ao tratamento de IT.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- CAA: célula apresentadora de antígeno
- CCPa: concentrado de complexo protrombinico ativado
- FVIII: fator VIII da coagulação
- FIX: fator IX da coagulação
- FEIBA: nome comercial usado para complexo protrombinico parcialmente ativado
- HEMOSC: Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina
- IgG: imunoglobulina G
- IT: imunotolerância
- I-ITI Study: Estudo Internacional de Indução da Imunotolerância
- IITR: Registro Internacional de Indução de Imunotolerância
- MHC classe II: Complexo de Histocompatibilidade Maior classe II
- NAITR: Registro Norte Americano de Indução de Imunotolerância
- rFVII: fator VII recombinante
- TP: tempo de protrombina
- TTPa: tempo de tromboplastina parcialmente ativada
- UB/mL: Unidade Bethesda por mililitro
- UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
<b>3. OBJETIVO</b> .....	20
3.1 OBJETIVO GERAL.....	20
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	20
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	21
4.1 DESENHO DE ESTUDO.....	21
4.2 POPULAÇÃO.....	21
4.3 AVALIAÇÃO DO INIBIDOR .....	21
4.4 LOCAL E PERÍODO .....	22
4.5 VARIÁVEIS .....	22
4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	23
4.7 RISCOS E BENEFÍCIOS .....	23
4.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	24
<b>5. RESULTADOS</b> .....	25
5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	25
5.2 RESPOSTA AO TRATAMENTO DE IT.....	28
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	40
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	41
<b>ANEXO A – ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFSC</b> .....	46

## 1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica de herança genética ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência quantitativa e/ou qualitativa do fator VIII ou do fator IX da coagulação sanguínea, respectivamente hemofilia A e hemofilia B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). As hemofilias A e B ocorrem em aproximadamente 1 entre 10.000 e 1 entre 40.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, respectivamente, não apresentando variação racial ou étnica (REZENDE, 2010). Dentre as hemofilias, o tipo A é a mais prevalente e responsável por mais de 80% dos indivíduos acometidos. No Brasil, há cerca de 24 mil portadores de coagulopatias hereditárias. Dentre eles, em torno de 50% são hemofílicos do tipo A e B, e no estado de Santa Catarina temos em torno de 3% de hemofílicos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Devido à deficiência dos fatores de coagulação, indivíduos com hemofilia possuem risco aumentado de sangramentos, que podem ocorrer devido a traumas ou de forma espontânea, produzindo sequelas (REZENDE, 2010). O tratamento de pacientes hemofílicos é direcionado para esses eventos hemorrágicos, com a finalidade de retardar ou impedir o desenvolvimento de tais sequelas. Dessa forma, por meio da administração intravenosa do fator de coagulação que está insuficiente/ausente no sangue, o tratamento objetiva que o tempo de sangramento seja diminuído, promovendo assim a hemostasia e prevenindo o aparecimento de sequelas (MOREIRA, 2001; VRABIC, 2012). O recurso terapêutico atual para a hemofilia é a terapia de reposição, na qual o fator de coagulação ausente é introduzido no sangue. A reposição do fator é a melhor forma para restaurar a função hemostática do paciente hemofílico, tendo em vista que uma vez administradas quantidades corretas do mesmo, ocorrerá a formação do coágulo, assim como em um indivíduo normal (MACEDO, 2005). Essa reposição é realizada utilizando fatores de coagulação exógenos, que podem ser derivados do plasma ou recombinantes (FRANCHINI, 2013). Logo, a infusão intravenosa do fator de coagulação VIII ou IX, independente de sua origem, é a forma de prevenção e tratamento para pacientes hemofílicos que não desenvolveram o inibidor, podendo ser realizada em nível hospitalar, ambulatorial ou domiciliar.

Indivíduos que recebem o fator VIII ou IX como tratamento podem desenvolver anticorpos contra o fator de coagulação, conhecidos como inibidores. Os inibidores

ligam-se aos fatores de coagulação neutralizando seu efeito e, dessa forma, interferem na sua atividade. Os estudos apontam que o tipo da doença e/ou sua gravidade influenciam no desenvolvimento do inibidor. No início do tratamento, a probabilidade do hemofílico A apresentar inibidor é maior, principalmente nos primeiros 50 dias de exposição ao fator VIII (incidência de 30%). Dentre os fatores de coagulação, os inibidores contra o fator VIII são os mais comuns (COPPOLA, 2010; DiMICHELE, 2007).

O tratamento da imunotolerância ocorre por meio da administração de doses elevadas de fator deficiente para que ocorra a sensibilização do fator exógeno, reduzindo assim a produção do inibidor. O controle do sangramento é feito com a administração de agentes *bypass*, que fazem uma ponte entre o defeito gerado pelo inibidor (DiMICHELE, 2011).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

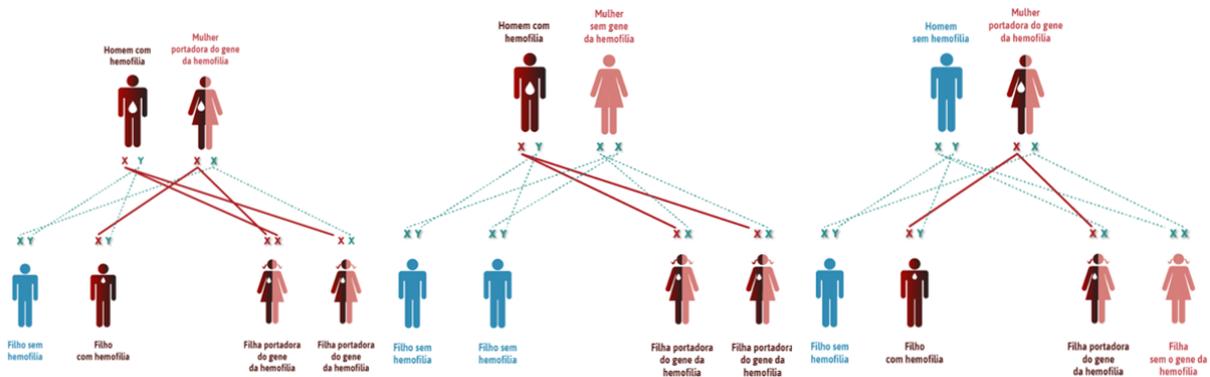
Em 1976, o autor Ingram relatou que a hemofilia, também conhecida como a “doença do sangue azul”, devido sua ocorrência em diversas famílias reais da Europa, foi propagada pelos descendentes da Rainha Vitória da Inglaterra, que era portadora do alelo da doença. Alguns estudos antigos já mostravam que rabinos judaicos, ao praticarem a circuncisão, verificaram que alguns rapazes sangravam de forma abundante. Naquele tempo não se sabia o que era a hemofilia, porém já se sabia que ocorria apenas em algumas famílias. Com isso, se algum irmão mais velho já tivesse passado pela situação, o irmão mais novo não era submetido ao procedimento, já que ele poderia sangrar até a morte (SOPHIA, 2010).

Segundo a Organização Mundial de Hemofilia (*World Federation of Hemophilia - WFH*), a hemofilia é uma doença congênita que está associada ao cromossomo X que resulta na deficiência dos fatores de coagulação VIII, IX e XI, respectivamente hemofilia A, hemofilia B e hemofilia C. A deficiência é o resultado de diversas mutações nos genes dos fatores de coagulação (WFH, 2012).

As coagulopatias hereditárias mais comuns são as hemofilias A e B e a doença de von Willebrand. Outras coagulopatias hereditárias ligadas aos fatores I, II, V, VII, X e XIII são consideradas raras (PEYVANDI F, 2002; MANNUCI PM, 2004). Estas são deficiências resultantes da mutação nos genes responsáveis pela síntese dos fatores de coagulação (BOLTON MAGGS, 2003).

A hemofilia A é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, que afeta diretamente a indivíduos do sexo masculino, enquanto no sexo feminino assintomática. Os homens possuem um único alelo (XY), já as mulheres possuem dois (XX). Homens que possuem o alelo com a mutação terão a doença, enquanto as mulheres que possuem apenas um alelo com a mutação serão portadoras, com isso possuem 50% de chances de transmitir o alelo da hemofilia aos seus descendentes. Já as mulheres que possuem a mutação nos dois alelos, possam manifestar a doença, apesar de ser raro. No entanto, cerca de 30% de casos de hemofilia A ocorrem devido a uma alteração genética no cromossomo X durante a concepção, mesmo que não tenha nenhuma história familiar prévia (Figura 1. Processo de transmissão de genes da hemofilia). A sua ocorrência está presente em todos os grupos étnicos-raciais e sua prevalência é de 1:10.000 nascidos vivos do sexo masculino (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009).

**Figura 1.** Processo de transmissão de genes da hemofilia.



Fonte: Unidos pela Hemofilia, 2014

O fator VIII (fVIII) é uma glicoproteína plasmática, acredita-se que ela seja produzida no fígado por células sinusoidais hepáticas, mas também pode ser encontrada em pequenas quantidades nos rins e no tecido linfático (FRANCHINI, 2013). O fVIII é um dos maiores e menos estáveis fatores de coagulação, circulando no plasma para a formação de um complexo não covalente com o fator de von Willebrand. A meia vida plasmática do fVIII é de aproximadamente de 12 horas em adultos e costuma ser menor em crianças. O fator de von Willebrand protege o fVIII da degradação proteolítica e o concentra nos locais com dano vascular (LILLICRAP D, 2004).

O sistema hemostático mantém o sangue de maneira fluida na circulação e reconstrói pequenas lesões nas superfícies dos vasos, minimizando assim a perda sanguínea. Os pacientes com hemofilia não possuem a integralidade do sistema de coagulação e apresentam diversos episódios hemorrágicos excessivos com gravidade variável e em locais pouco usuais, podendo ser pós-traumáticos ou espontâneos. Os sangramentos nasais, gengivorragia sem traumas, sangramentos excessivos em extrações dentárias ou pequenas cirurgias e sangramentos intra-articulares (hemartroses) são algumas das manifestações clínicas que sugerem uma investigação de distúrbios congênitos ou adquiridos da coagulação sanguínea, diferenciando de outras coagulopatias para que o tratamento adequado possa ser oferecido (PEYVANDI F, 2002; MANNUCI PM, 2004; SHAPIRO AD, 2006). Outras manifestações de sangramentos incluem os músculos e órgãos internos, como o

sistema nervoso central. Conforme a atividade endógena do fator, a gravidade da doença pode variar de leve (5-40% atividade), moderada (1-5% atividade) a grave (<1% ou nenhuma atividade) (BLANCHETTE et al, 2014). Na hemofilia A, a forma grave ocorre em média em 50-70% dos casos e o fenótipo de sangramento corresponde ao nível de fVIII endógeno. Pacientes com fenótipo grave podem apresentar de 20 a 30 sangramentos por ano, de forma espontânea. Já os com a forma moderada possuem um padrão variável de sangramento e os pacientes com a doença na forma leve sangram apenas após cirurgias ou traumas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O diagnóstico da hemofilia pode ser suspeitado com a ocorrência de sangramentos após pequenos traumas ou até mesmo de forma espontânea. A história familiar também pode alertar sobre a doença, apesar de 30% dos casos não apresentarem antecedente familiar da doença. A deficiência do fVIII é diagnosticada por exame laboratorial e situações clínicas onde a atividade do fator é menor do que os valores de referência, podendo levar a sangramentos (BARROWCLIFFE, 2004).

Os testes de triagem, como o coagulograma com prolongamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e o tempo de protrombina (TP) normal, são observados na maioria das vezes na hemofilia, com exceção dos casos de hemofilia leve, onde o TTPa pode estar normal. A confirmação do diagnóstico é realizada por meio da dosagem da atividade do fVIII, que pode ser realizado por dois métodos diferentes (coagulométrico e cromogênico) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). É importante ressaltar que o diagnóstico diferencial com outras doenças hemorrágicas deve ser feito, por exemplo, com a doença de von Willebrand, isso para que o tratamento ideal seja proporcionado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O principal tratamento utilizado no Brasil é a reposição intravenosa do fator de coagulação de forma profilática ou sob demanda (apenas em episódios hemorrágicos). Os concentrados de fator de coagulação podem ser obtidos de duas maneiras diferentes: por meio do fracionamento de plasma humano ou obtidos por meio de técnicas de engenharia genética, que são os fatores recombinantes. (COPOLLA, 2010).

Os produtos derivados do plasma ou hemoderivados, apesar de serem produzidos a partir do plasma humano de doadores de sangue, possuem um elevado nível de segurança, devido a novas técnicas de diagnóstico, purificação e inativação

viral. Os concentrados recombinantes são desenvolvidos a partir de técnicas de biologia molecular, altamente purificados (MANNUCI PM, 2006).

O tratamento profilático consiste no uso regular de fator de coagulação com o objetivo de manter os níveis plasmáticos de fator elevados, mesmo sem apresentar hemorragias (SRIVASTAVA et al, 2013). A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária. A profilaxia primária tem início antes da segunda hemartrose, com até 3 anos de idade. A profilaxia secundária é iniciada após duas ou mais hemartroses e antes de alterações osteocondrais. A profilaxia terciária começa após as anteriores e/ou quando há presença de alterações osteocondrais irreversíveis (SRIVASTAVA et al, 2013; BLANCHETTE et al, 2014).

No tratamento sob demanda ou episódico, o objetivo é interromper o sangramento o mais breve possível, sendo assim o fator administrado somente após o episódio hemorrágico. O tempo de tratamento vai depender da avaliação clínica e de outras comorbidades que o paciente possa apresentar, como presença de infecções ou sangramento ativo (PRICE VE, et al., 2007).

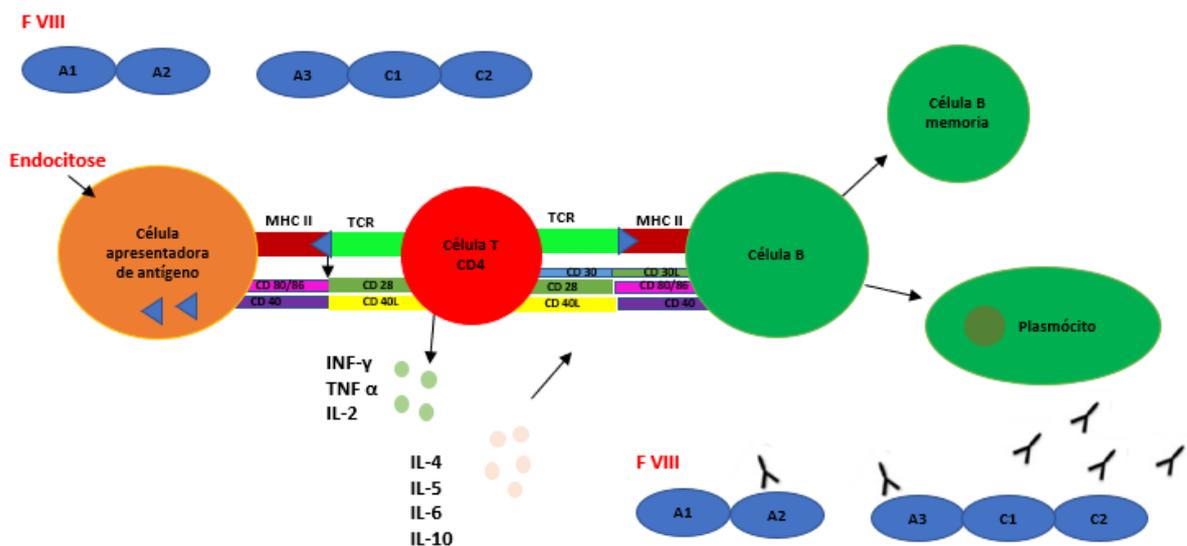
O uso de fVIII no tratamento de reposição na hemofilia A pode levar ao desenvolvimento de anticorpos IgG (imunoglobulina G) contra o próprio fator repostado, conhecido como inibidor (CARVALHO, 2016). Aproximadamente 10% a 30% de pacientes hemofílicos A desenvolvem inibidores, que são capazes de reduzir a atividade de coagulação do fVIII, tornando-o ineficaz. Estudos mostram que o desenvolvimento de inibidor é mais comum em pacientes com hemofilia A grave (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A presença do inibidor é detectada por meio de um teste de coagulação sanguínea, conhecido como ensaio de inibidor Bethesda, que realiza a titulação de anticorpos. O resultado é descrito em unidades Bethesda (UB) (CHAVES, 2008).

O mecanismo pelo qual ocorre o desenvolvimento do inibidor é desenvolvido pelo baço e fígado. No baço, a zona marginal esplênica tem possui um elevado número de células dendríticas que possuem a capacidade de reconhecer células apresentadoras de antígenos (CAA). A proteína do fVIII é fagocitada pelas células dendríticas e processada em peptídeos de 9-14 aminoácidos. As CAA apresentam esses peptídeos aos linfócitos TCD4+ via complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC classe II). O reconhecimento dos peptídeos é feito pelas células T que necessitam da interação dos receptores específicos de células T (TCR) e de sinais estimulatórios. Em resposta ao antígeno, os linfócitos T ativados começam a liberar

citocinas e a expressar moléculas de superfície, que passam a interagir com moléculas de superfície correspondentes dos linfócitos B. Com isso ocorre a ativação e diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos, que produzem os anticorpos anti-fator VIII e em células B de memória (Figura 2. Mecanismo de desenvolvimento do anticorpo anti-fator VIII) (OLDENBURG; PAVLOVA, 2006). Sua ocorrência reflete uma resposta imune do organismo a repetidas administrações de fVIII exógeno. Pacientes com inibidor apresentam retardo na interrupção de episódios hemorrágicos, necessitando de maiores quantidades de fator, o que pode elevar o custo do tratamento (CHAVES, 2008).

**Figura 2.** Mecanismo de desenvolvimento do anticorpo anti-fator VIII.



Fonte: Adaptação Oldenburg e Pavlova, 2006

O tratamento de eleição para pacientes hemofílicos com inibidor utilizado em alguns países como Canadá, Estados Unidos da América, Alemanha e inclusive o Brasil é a imunotolerância (IT), que consiste na infusão diária ou alternada de elevadas doses de fVIII na tentativa de dessensibilizar o paciente e neutralizar o inibidor. Concentrados de complexo protrombinico parcialmente ativado (FEIBA®) e fator recombinante VII (rfVII), conhecidos como agentes *bypass*, por agirem em ponto distante na cascata da coagulação, fazendo um *bypass*, ou seja, uma “ponte” através

do “defeito” gerado pelo inibidor, são eficazes e seguros no manejo de episódios hemorrágicos (PREZOTTI, 2016; ZULFIKAR, 2018).

O tratamento de IT pode durar desde semanas até o de máximo 33 meses, o que pode elevar o custo do tratamento. De acordo com diversos grupos de estudos, o tratamento de IT pode erradicar os inibidores em até 80% dos casos tratados. Após ocorrer a erradicação do inibidor, o paciente retorna ao tratamento com doses profiláticas do fVIII (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015b).

Para que o paciente possa participar do tratamento de IT, ele deve estar dentro do critério de inclusão: apresentar inibidor  $> 5$  UB/mL por duas dosagens consecutivas com intervalo de dois meses. Existem dois esquemas principais para a indução do tratamento IT: esquemas de baixas doses realizando a infusão de 50 UI/kg/dia, três vezes por semana (indicado para o início da IT) e os esquemas de altas doses 100 UI/kg/dia (indicado após falha do esquema de baixa dosagem) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; ZULFIKAR et al, 2018).

O protocolo de IT estabelecido no Brasil segue alguns critérios para a definição de sucesso completo: inibidor  $< 0,6$  UB/mL, por 2 vezes consecutivas, recuperação do fator VIII  $> 66\%$ , com meia vida  $> 6$  horas e sem resposta anamnésica após infusão de concentrado de fVII exógeno. Falha do tratamento de IT ocorre quando o paciente não atingiu nenhum dos critérios mencionados acima no prazo de 33 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Uma alternativa a falha do tratamento de IT é o emicizumabe, um anticorpo monoclonal com um tempo de meia vida prolongado de até 30 horas e não precisa ser infundido, sua aplicação é subcutânea. O anticorpo monoclonal atua em alvos biespecíficos que permitem a ponte entre o fator IX e o fator X, papel que normalmente é desempenhado pelo fator VIII ativado, na cascata de coagulação (OLDENBURG et al., 2017). O emicizumabe foi aprovado pela ANVISA em 2019, com indicação terapêutica para pacientes que obtiveram falha no tratamento de IT. Porém só está disponível para compra de forma particular, o Ministério da Saúde ainda não o incorporou no programa de hemofilia.

Atualmente ainda temos estudos sendo desenvolvidos com outras drogas para uso no tratamento da hemofilia A. Uma grande esperança de pacientes e familiares hemofílicos é a terapia gênica, que já vem sendo estudada desde 1977 por Brackmann e Gormsen, que promete desaparecer com o inibidor e até mesmo curar a hemofilia (ZULFIKAR et al, 2018).

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o perfil clínico dos pacientes hemofílicos do tipo A, submetidos ao tratamento de imunotolerância no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina - HEMOSC.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Relacionar a gravidade da Hemofilia A com o inibidor;
- Verificar a prevalência de inibidores do fator VIII em pacientes com hemofilia A;
- Descrever a resposta ao tratamento de imunotolerância.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que foram avaliados dados dos pacientes com diagnóstico de Hemofilia A, com desenvolvimento de inibidor ao longo do tratamento de reposição de fVIII e tratamento de imunotolerância.

Os dados foram coletados do período de 2011 até 2018 de modo a identificar o diagnóstico do inibidor, correlacioná-lo com a gravidade da hemofilia (leve, moderada ou grave), descrever o tratamento de imunotolerância e seu desfecho (sucesso total, sucesso parcial ou falha terapêutica).

A pesquisa foi realizada por meio de coleta de dados dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A com desenvolvimento de inibidor no sistema informatizado do HEMOSC denominado HemoSis e no site do Ministério da Saúde, o Coagulopatias Web.

### 4.2 POPULAÇÃO

Foram coletados dados hematológicos e bioquímicos dos prontuários de pacientes tratados no Ambulatório de Hematologia do Hemocentro Coordenador do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC de Florianópolis) com diagnóstico confirmado de Hemofilia A (D66 Deficiência hereditária do fator VIII), que possuam o desenvolvimento de inibidor e que estejam ou que já tenham estado em tratamento de imunotolerância, abrangendo, para tanto, um grupo de 20 pacientes.

### 4.3 AVALIAÇÃO DO INIBIDOR

O método de Bethesda com a modificação de Nijmegen é a técnica considerada como padrão ouro na avaliação de anticorpos fVIII. Uma UB corresponde à quantidade de anticorpos circulantes que são capazes de inativar 50% de fVIII em 1 mL de plasma normal. Porém o método traz algumas limitações, como o alto coeficiente de variação e possível interferência residual de fVIII exógeno e endógeno (BRASIL, 2012). Quanto maior o número de UB, maior será a quantidade de inibidor

no plasma. Quando temos resultados maiores que 5 UB, consideramos que o paciente apresenta um alto título de inibidor (CHAVES, 2008).

#### 4.4 LOCAL DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

O Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina, vinculado à Secretaria de Saúde do Estado, tem caráter científico-tecnológico, educacional e de prestação de serviços de saúde no campo da hemoterapia e hematologia, dispondo, para tanto, de um ambulatório para tratamento de doenças hematológicas benignas. Foi escolhido para realização do estudo por ser o órgão responsável no atendimento especializado em coagulopatias no Estado, assim como o armazenamento e distribuição de medicamentos destinados a estas patologias.

Foram avaliados dados de prontuários disponíveis no sistema informatizado do Hemosc/HemoSis e no sistema Coagulopatias Web/Ministério da Saúde.

A coleta de dados foi realizada mediante autorização da chefia do ambulatório, em horários que não interfiram no atendimento dos pacientes. Somente os dados de interesse da pesquisa serão disponibilizados à pesquisadora pela médica coordenadora do Programa de Coagulopatias do HEMOSC, a qual possui acesso aos sistemas mediante uso de senha.

#### 4.5 VARIÁVEIS

As variáveis avaliadas neste trabalho foram:

- Gravidade da hemofilia;
- Tipo de fator VIII utilizado;
- Desenvolvimento de inibidor;
- Histórico familiar do paciente;
- Tempo entre o diagnóstico do inibidor e o início da imunotolerância;
- Pico histórico do inibidor (maior valor de inibidor);
- Resposta ao tratamento de imunotolerância.

#### 4.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo pacientes diagnosticados com hemofilia A (D66 Deficiência hereditária do fator VIII), do sexo masculino, sem restrição de idade e que apresentam dados hematológicos e dados laboratoriais no prontuário.

Foram excluídos desse estudo pacientes que não apresentarem exames de confirmação de diagnóstico, não tenham feito a pesquisa de inibidor e que tenham abandonado o tratamento.

#### 4.7 RISCOS E BENEFÍCIOS

A pesquisa foi desenvolvida segundo as normas da Resolução nº. 466 de 12 de dezembro de 2012. Segundo esta resolução, qualquer pesquisa possui riscos e benefícios.

Os riscos existentes neste estudo são mínimos, pois não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais do paciente, que não será identificado, utilizando apenas resultados pré-existentes. Como um risco relacionado à pesquisa, pode-se elencar a quebra de sigilo e anonimato, mesmo que remoto. Caso isso ocorra, as consequências serão tratadas de acordo com a resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A fim de se manter o sigilo sobre o nome do paciente e respectivos dados, apenas os pesquisadores deste projeto terão acesso aos dados de prontuários médicos e exames laboratoriais. Todas as precauções serão tomadas para manter sigilo absoluto.

O presente projeto contribuirá para a formação acadêmica com elaboração do trabalho de conclusão de curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina. Além de contribuir com obtenção de dados para o Programa de Imunotolerância do Ministério da Saúde, onde os participantes são pacientes com hemofilia A que desenvolvem inibidor de alto título e com isso não respondem adequadamente ao tratamento profilático com o FVIII, também irá permitir a avaliação do perfil dos pacientes submetidos ao tratamento de IT, para que tenhamos uma maior atenção com esses pacientes e auxiliar no seu prognóstico e tratamento. A importância desse estudo para o HEMOSC é que, para o sucesso deste programa, é imprescindível que entendamos o tipo de resposta ao tratamento dos nossos

pacientes localmente, o período em que começam a utilizar o fator e em quanto tempo desenvolvem o inibidor, que por vezes pode estar correlacionado com uma epidemiologia local. Para que isso seja definido, é preciso avaliar o perfil e as estatísticas de Santa Catarina. A partir desses dados, é possível obter um perfil estadual onde encontraremos respostas para o tempo que um paciente leva para desenvolver inibidor, quanto tempo leva para ter resposta ao tratamento da imunotolerância, se existe histórico familiar prévio e o pico de inibidor.

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSC em seres humanos (CEAA 14234819.0.0000.0121) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOSC. Pelas características não intervencionistas da pesquisa solicitou-se a ausência de TCLE. (Anexo A)

O pesquisador expressa o compromisso em seguir a Resolução CNS/MS 466/2012 (e demais normas e resoluções que regulamentam a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos no Brasil. Conforme a Instrução Normativa, os dados coletados serão utilizados somente para fins deste trabalho, em caráter sigiloso, não identificando as características pessoais dos pacientes, como nome, sexo e idade, e a coleta terá início somente após a aprovação dos aspectos éticos.

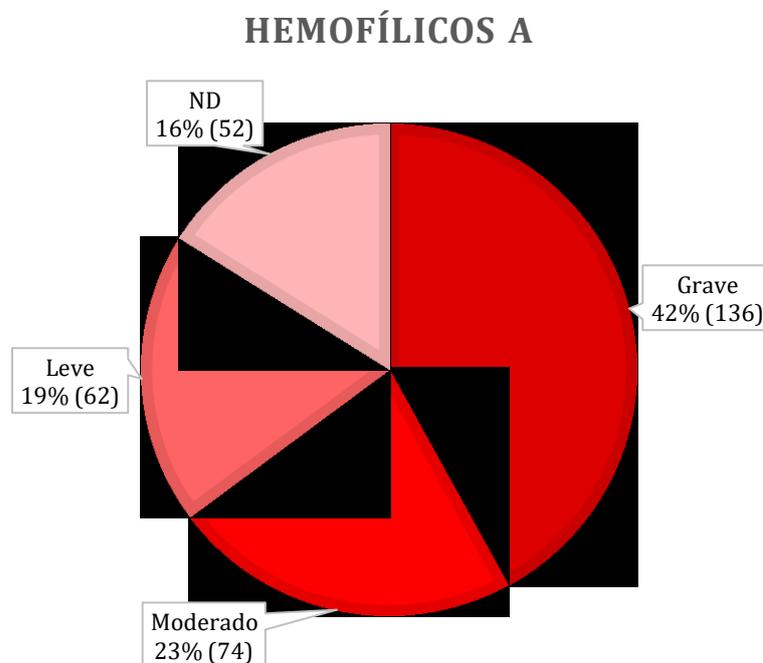
## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Durante o período do estudo, entre fevereiro e novembro de 2019, foram analisados dados de 324 pacientes hemofílicos A, conforme gravidade e desenvolvimento de inibidor (Figura 3. Distribuição de pacientes diagnosticados com hemofilia A em Santa Catarina e classificados conforme a gravidade da hemofilia). Destes apenas 19 pacientes obtinham os pré-requisitos para entrar no programa de IT.

Neste estudo foram incluídos 19 pacientes, com hemofilia A e inibidor de alta resposta que iniciaram o tratamento após implantação do protocolo de IT em Santa Catarina. Estes pacientes foram acompanhados durante todo o tratamento no HEMOSC de Florianópolis, referência no tratamento de hemofilia no estado.

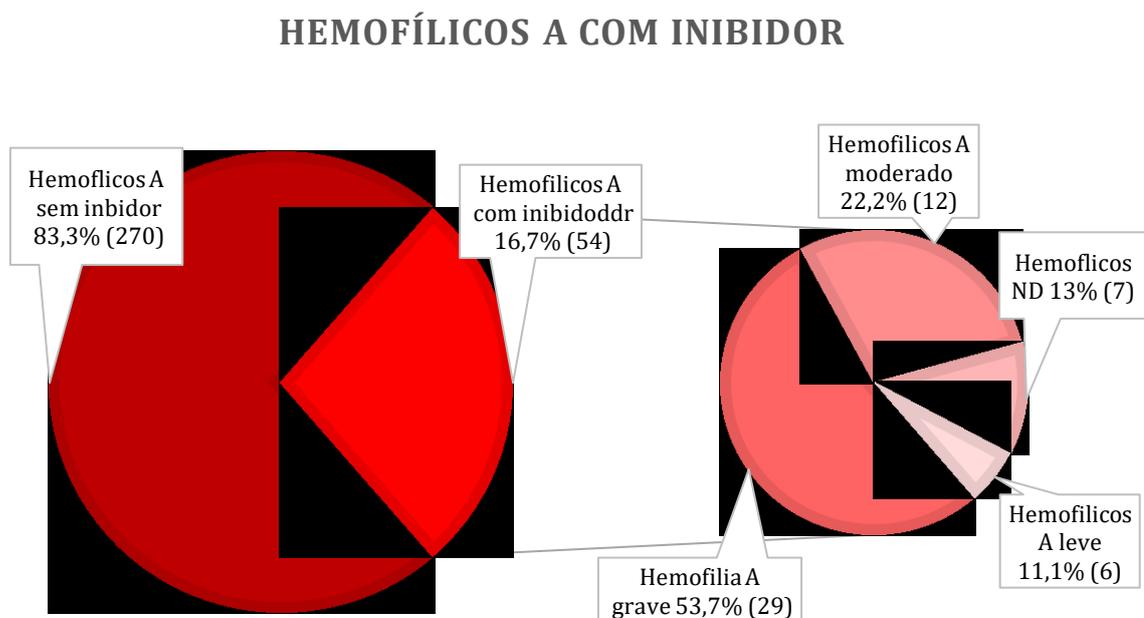
**Figura 3.** Distribuição de pacientes diagnosticados com hemofilia A em Santa Catarina e classificados conforme a gravidade da hemofilia.



Fonte: AUTORA (2019)

De acordo com as informações coletadas no Coagulopatias Web, programa gerido pela Coordenação Geral do Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde em Santa Catarina dos 324 pacientes hemofílicos A, 54 pacientes desenvolveram o inibidor ao longo da profilaxia. Desses 54 pacientes, 29 tem hemofilia A grave (53,7%), 12 (22,2%) tem hemofilia A moderada, 6 (11,1%) tem hemofilia A do tipo leve e 7 (13%) pacientes não foi possível obter o dado ou não foi testado para os tipos de hemofilia (Figura 4. Dados percentuais de pacientes hemofílicos A com desenvolvimento de inibidor).

**Figura 4.** Dados percentuais de pacientes hemofílicos A com desenvolvimento de inibidor.



Fonte: AUTORA (2019)

Conforme a atividade endógena do fator, a gravidade da doença pode variar de leve (5-40% atividade), moderada (1-5% atividade) a grave (<1% ou nenhuma atividade). O presente estudo mostra que dos 19 pacientes, dentre eles 16 (84,2%) possuem hemofilia A grave, 2 (10,6%) hemofilia A moderada e 1 (5,2%) hemofilia A leve, e todos desenvolveram inibidor de alta resposta. Todos os pacientes incluídos faziam parte de 19 famílias distintas, sem nenhum tipo de parentesco. Entre os 19 pacientes, 10 eram casos novos na família (sem outros casos de hemofilia

relacionado). Já na avaliação de história familiar para inibidor, foi observado que 2 entre os 9 pacientes (22,25%) possuíam casos de pacientes hemofílicos A e desenvolvimento de inibidor na família. Os dados demográficos dos 19 pacientes incluídos no estudo estão apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Dados referentes aos 19 pacientes com hemofilia A e inibidor, que foram submetidos ao tratamento de IT, incluídos neste estudo.

Variáveis	Nº (%)
Hemofilia A grave	16 (84,2%)
Hemofilia A moderada	2 (10,6%)
Hemofilia A leve	1 (5,2%)
Número de famílias	19
Inibidor de alta resposta	19 (100%)
História familiar de inibidor	2/9 (22,2%)

Durante a análise dos 19 pacientes, foi observado a idade média de 9,6 anos (DP  $\pm$  12,5) e mediana de 4 anos (intervalo entre 1 e 42 anos) para o início do protocolo de IT. Apesar de alguns dos casos provavelmente já apresentassem inibidor antes da 1ª detecção reportada, a idade média foi de 5,2 anos (DP  $\pm$  8,9) e mediana de 2 anos (intervalo entre 0,1 e 30). Isso nos apresenta uma média entre o intervalo da 1ª detecção do inibidor e o início da IT de 3,6 anos (DP  $\pm$  4) e mediana de 2 anos (intervalo entre 0,7 e 13). A média do pico histórico do inibidor foi de 225,2 UB/mL (DP  $\pm$  261,3) e mediana de 64 UB/mL (intervalo entre 19,2 e 870,4). A média do título do inibidor ao início da IT foi de 40,1 UB/mL (DP  $\pm$  90) e mediana de 9 UB/mL (intervalo entre 1,2 e 384). Já após 6 meses do início da IT a média foi de 13,2 UB/mL (DP  $\pm$  28) e mediana de 4 UB/mL (intervalo entre 0 e 108). A tabela 2 resume os dados clínicos e laboratoriais dos 19 pacientes incluídos no estudo, submetidos ao tratamento de IT.

**Tabela 2.** Dados clínicos e laboratoriais dos 19 pacientes com hemofilia A e inibidor, submetidos ao tratamento de IT.

Variáveis (N=19)	Média (DP)	Mediana (Intervalo)
Idade no início da IT (anos)	9,6 (DP ± 12,5)	4 (1 - 42)
Idade da 1º detecção do inibidor (anos)	5,2 (DP ± 8,9)	2 (0,1 - 30)
Intervalo entre 1º detecção do inibidor e início da IT (anos)	3,6 (DP ± 4)	2 (0,7 - 13)
Pico histórico do inibidor (UB/mL)	225,2 (DP ± 261,3)	64 (19,2 - 870,4)
Título do inibidor ao início da IT (UB/mL)	40,1 (DP ± 90)	9 (1,2 - 384)
Título do inibidor após 6 meses do início da IT (UB/mL)	13,2 (DP ± 28)	4 (0 - 108)

## 5.2 RESPOSTA AO TRATAMENTO DE IT

Conforme os critérios adotados pelo protocolo de IT para definição do desfecho clínico em resposta ao tratamento, foram definidos 3 grupos (tabela 3).

- Seis dos 19 pacientes (31,6%) alcançaram os critérios de sucesso completo (título do inibidor < 0,6 UB/mL, recuperação do fator VIII ≥ 66% e meia vida do fator VIII ≥ 6 horas), encerrando o tratamento de IT e voltando apenas para o tratamento de profilaxia.
- Três dos 19 pacientes (15,8%) alcançaram sucesso parcial (título do inibidor < 5 UB/mL, porém não estão mais em uso de agente bypass).
- Dez dos 19 pacientes (52,6%) não atingiram nenhum dos critérios de sucesso seja parcial ou completo e ainda necessitam do uso dos agentes bypass. Porém ainda estão em tratamento de IT.

Dos 19 pacientes em tratamento de IT, durante o período de pesquisa não houve relato de abandono de tratamento. Logo, 9 dos 19 pacientes (47,4%) deixaram de usar os agentes bypass em um período mediano de 9 meses (intervalo entre 6 e 24) e com média de 10 meses ( $DP \pm 6$ ) após início da IT.

**Tabela 3.** Avaliação da resposta ao tratamento IT, em pacientes hemofílicos A.

<b>Pacientes que não necessitam do tratamento com agentes bypass</b>	<b>9 (47,4%)</b>
Sucesso completo	6 (31,6%)
Sucesso parcial	3 (15,8%)
<b>Pacientes que mantem a necessidade do tratamento com agentes bypass</b>	<b>10 (52,6%)</b>
Em andamento	10 (52,6)

Na tabela 4 temos um resumo dos dados clínicos dos 19 pacientes incluídos, de acordo com o desfecho clínico até o término deste estudo.

Entre os 6 pacientes que atingiram sucesso completo, a idade média da 1ª detecção de inibidor foi de 3,8 anos ( $DP \pm 3,6$  e mediana de 2 anos, com intervalo de 0,10 a 10 anos). No entanto, esses pacientes iniciaram o tratamento de IT com idade média de 5,8 anos ( $DP \pm 6,6$  e mediana de 2 anos com intervalo de 1 a 19 anos). Desta forma, o tempo médio desde a 1ª detecção do inibidor ao início do tratamento de IT foi de 2,6 anos ( $DP \pm 3,2$  e mediana de 1 ano com intervalo entre 1 a 9 anos). Nesses pacientes, a média do pico histórico de inibidor foi de 67 UB/mL ( $DP \pm 81$  e mediana de 40 UB/mL com intervalo de 19,2 a 230,4) e a média do título do inibidor ao início da IT foi de 5,3 UB/mL ( $DP \pm 2,8$  e mediana de 5,4 UB/mL com intervalo de 1,2 a 9). Nesses 6 pacientes o tempo médio para atingir o título do inibidor  $< 0,6$  UB/mL foi de 16 meses ( $DP \pm 8,1$  e mediana de 15,5 meses com intervalo de 5 a 26).

Já entre os 3 pacientes que obtiveram sucesso parcial a idade média da 1ª detecção de inibidor foi de 15 anos ( $DP \pm 13,2$  e mediana de 10 anos, com intervalo de 5 a 30 anos). No entanto, esses pacientes iniciaram o tratamento de IT com idade média de 22,3 anos ( $DP \pm 16,2$  e mediana de 19 anos com intervalo de 8 a 40 anos). Desta forma, o tempo médio desde a 1ª detecção do inibidor ao início do tratamento de IT foi de 7,3 anos ( $DP \pm 3,8$  e mediana de 9 ano com intervalo entre 3 a 10 anos). Nesses pacientes, a média do pico histórico de inibidor foi de 254 UB/mL ( $DP \pm 401$  e

mediana de 22,4 UB/mL com intervalo de 22,4 a 717) e a média do título do inibidor ao início da IT foi de 12,8 UB/mL (DP  $\pm$  4 e mediana de 12,8 UB/mL com intervalo de 4 a 8).

É importante ressaltar que diversos problemas podem interferir nos resultados, como por exemplo: aderência ao tratamento, fatores sociais, deslocamento até o HEMOSC de Florianópolis, já que muitos moram em outras regiões do estado, entre outros.

Após o alcance do sucesso completo e parcial á IT, os pacientes voltam a fazer o tratamento profilático, com o uso de concentrados de fator VIII seja do tipo recombinante ou plasmático. Até a finalização do estudo, não foi observado recidiva dos inibidores, dentro do período de 9 meses de duração

**Tabela 4.** Dados clínicos e variáveis utilizadas de acordo com a resposta ao tratamento de IT dos pacientes hemofílicos A.

<b>Variáveis</b>	<b>Sucesso completo N=6</b>	<b>Sucesso parcial N=3</b>	<b>Em tratamento N=10</b>
Idade média à detecção do inibidor (anos)	3,18 (DP ± 3,6)	15 (DP ± 13,2)	4,83 (DP ± 8,9)
Idade média ao início da IT (anos)	5,8 (DP± 6,64)	22,3 (DP ± 16,2)	8,1 (DP ± 12,8)
Média de tempo da 1º detecção do inibidor ao início da IT (anos)	2,6 (DP± 3,2)	7,3 (DP ± 3,8)	3,3 (DP ± 4,1)
Mediana do pico histórico (UB/mL) *	40 (19,2-230,4)	22,4 (22,4-717)	358,4 (48-870,4)
Mediana do título do inibidor ao início da IT (UB/mL)	5,4 (1,2-9)	12,8 (8,8-16,8)	16,8 (3,3-384)
Mediana do título do inibidor após 6 meses do início da IT (UB/mL)	3,3 (0-8,4)	4 (4-8)	4,1 (0,9-108)

\* Mediana de pico histórico: sucesso completo x em tratamento,  $p= 0,034$

Demais variáveis não foram significativas.

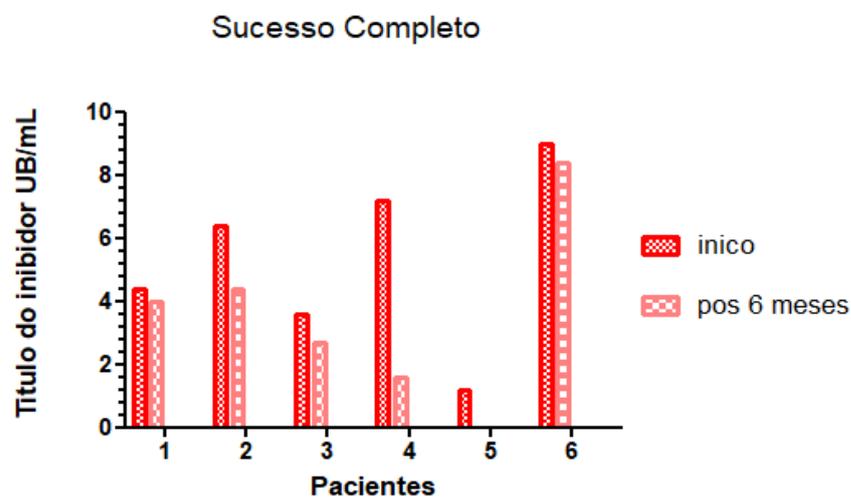
Em relação aos fatores preditores de insucesso, foi analisado entre os pacientes, os fatores de risco relacionados a uma pior resposta ao tratamento de IT, conforme literatura: idade superior a oito anos ao início da IT, pico histórico >200 UB/mL, tempo de inibidor > 5 anos, pico-pré IT >10 UB/mL e pico durante a IT >100 UB/mL (tabela 5)

**Tabela 5.** Fatores de preditores de insucesso ao tratamento de IT.

Fatores preditores de insucesso	Pacientes (N=19)
Idade superior a oito anos ao início da IT	6 (31,5%)
Pico histórico do inibidor > 200 UB/mL	8 (42,1%)
Tempo da 1º detecção do inibidor ao início da IT > 5 anos	5 (26,3%)
Título do inibidor ao início da IT > 10 UB/mL	9 (47,4%)
Título do inibidor após 6 meses do início da IT > 10 UB/mL	3 (15,8%)

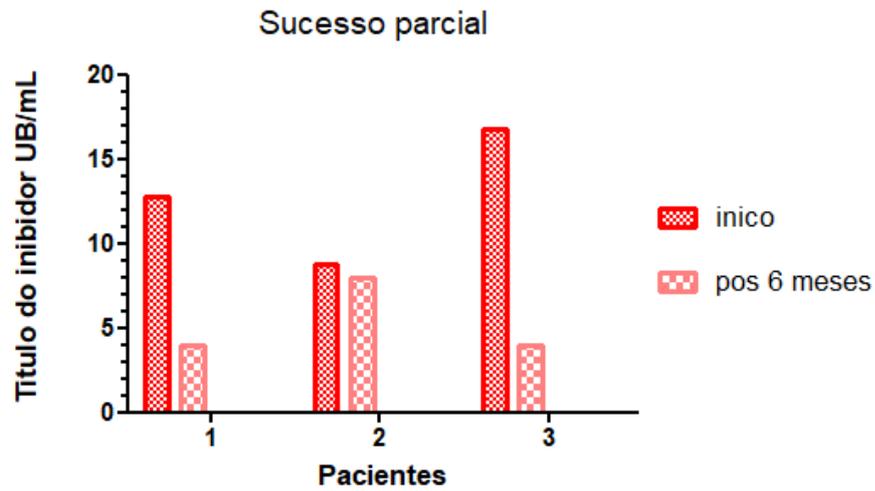
Quando esses fatores preditores de sucesso são avaliados entre os 3 grupos de resposta, há diferença estatisticamente significativa apenas com o pico histórico do inibidor. A mediana do pico histórico foi estatisticamente significativa quando é comparado o grupo com sucesso total (mediana 40 UB/mL) ao grupo que está em tratamento (mediana 313,6 UB/mL) ( $p= 0,034$ ).

**Figura 5.** Gráfico de redução no título do inibidor em pacientes com sucesso total ao tratamento de IT.



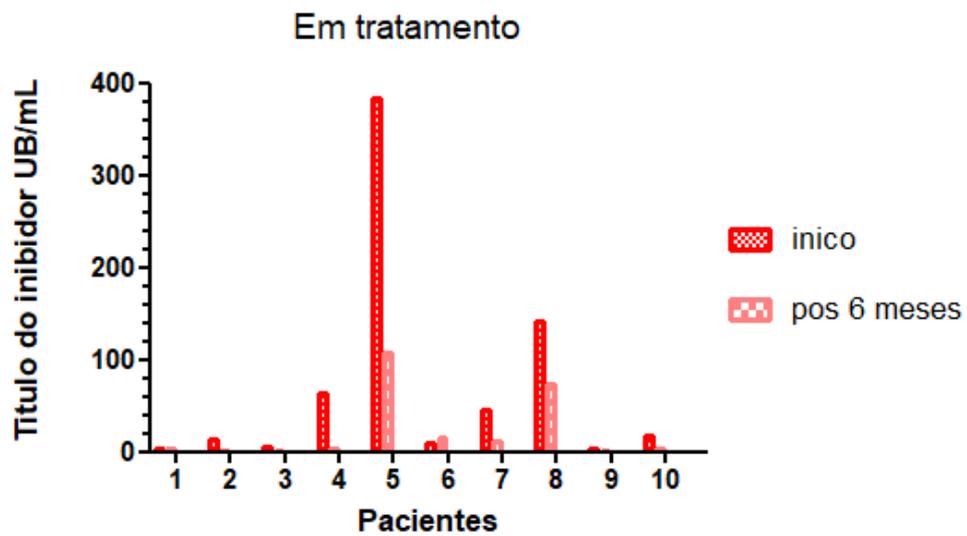
Fonte: AUTORA (2019)

**Figura 6.** Gráfico de redução no título do inibidor em pacientes com sucesso parcial ao tratamento de IT.



Fonte: AUTORA (2019)

**Figura 7.** Gráfico de redução no título do inibidor em pacientes que ainda estão em tratamento de IT.



Fonte: AUTORA (2019)

Em relação a redução do inibidor após os 6 meses ao início do tratamento de IT, é possível observar nos gráficos a redução no título do inibidor de 41% IT nos pacientes que obtiveram sucesso completo, 51% de redução nos pacientes com sucesso parcial e nos pacientes que ainda estão em tratamento e já podemos observar uma redução de 68% no título do inibidor após 6 meses de IT.

## 6. DISCUSSÃO

O protocolo de IT foi oficialmente iniciado no Brasil em 2011 e entre os critérios de inclusão estava que apenas pacientes com idade inferior há 10 anos participassem do programa. A partir de 2013 esse critério sofreu modificações e houve a inclusão tanto de pacientes pediátricos quanto adultos. Já em Santa Catarina o protocolo teve início apenas em 2014, onde todos os pacientes que possuíam inibidor de alta resposta por mais de 6 meses, comprovado por dosagens consecutivas.

O principal desafio no tratamento de pacientes hemofílicos com inibidor é evitar os sangramentos. Nos pacientes adultos isso pode ser ainda mais complicado, devido à idade um pouco mais avançada que está ligada ao desenvolvimento de outras doenças e até mesmo de cirurgias para a correção e/ou colocação de próteses devido a sequelas nas articulações que tem como causa principal sangramentos intra-articulares. O uso de agentes bypass para o controle de sangramentos em pacientes mais velhos aumentam o risco de trombose, além de possuir um custo mais elevado (KAMPHUISEN; CATE, 2014).

Os resultados obtidos no estudo nos mostram uma efetividade do tratamento de IT tanto em pacientes adultos quanto em pacientes pediátricos, apesar de dados disponíveis na literatura mostrarem que apenas os pacientes pediátricos teriam uma boa resposta devido a idade ser inferior a 8 anos e a presença do inibidor inferior a 5 anos (HAY; DIMICHELE, 2012 / MARIANI; KRONER, 2001)

Atualmente, em Santa Catarina temos o registro de 324 pacientes hemofílicos A, que correspondem a 2,7% dos hemofílicos A do Brasil. Desses 324 hemofílicos A, 54 desenvolveram inibidor ao longo do tratamento de profilaxia (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2018).

Durante o estudo foi possível observar que, 5 dos 19 pacientes incluídos no tratamento de IT (26,3%) faziam profilaxia para o controle de sangramentos com agentes bypass, sendo possível constatar que a eficácia da profilaxia com os agentes bypass era menor e levavam a custos mais elevados.

Entre os 19 pacientes incluídos no estudo, 12 apresentaram pelo menos um fator de risco para um pior prognóstico ao tratamento, incluindo entre esses fatores: idade > 8 anos, pico histórico > 200 UB/mL e intervalo > 5 anos entre detecção do 1º inibidor e início do tratamento de IT.

Consta no Registro Internacional de Imunotolerância (IITR), que aproximadamente 40% dos pacientes com fatores de pior prognóstico (idade > 20 anos, pico histórico à 500 UB/mL e título do inibidor pré-IT > 20 UB/mL), obtiveram a tolerância ao fator VIII e voltaram a fazer a profilaxia com o mesmo (MARIANI; KRONER, 2001).

A comunidade médica ainda não chegou a um consenso quanto ao melhor esquema terapêutico para o tratamento de IT dos pacientes hemofílicos A com inibidor. Protocolos com baixas doses de 50 UI/kg/dia foram associados a uma taxa de sucesso em 83%, no Registro Nacional Americano de Imunotolerância (NAITR) (DIMICHELE, 2009). No protocolo holandês recomenda-se o uso de 25-50 UI/kg/dia, 3x na semana, nos mostra uma taxa de 86% de sucesso (AVEST et al., 2009). Já no protocolo de altas doses 200 UI/kg/dia evidencia taxas de sucesso próximas ao protocolo de baixas doses no estudo I-ITI, cerca de 70% nos pacientes analisados, sem diferença estatística ( $p=0,909$ ). Porém, foi possível observar que o tempo para atingir o sucesso no grupo de altas doses foi menor que no grupo de baixas doses (4,6 vs. 9,2 meses  $p=0,017$ ). Entretanto, a taxa de sangramentos/mês no grupo de baixas doses vs. altas doses foi maior (0,623 contra 0,282  $p=0,00024$ ) durante a primeira fase do estudo, o que resultou na interrupção do mesmo anos (HAY; DIMICHELE, 2012).

Apesar do estudo I-ITI demonstrar uma taxa menor de resposta ao tratamento de IT, comparando-o com outros registros de imunotolerância, os critérios para a análise da resposta foram mais rigorosos, baseados em resultados de teste farmacocinéticos (meia vida do fator VIII) ao invés de apenas resultados de negatização do inibidor. Os 83% dos pacientes que obtiveram sucesso completo no NAITR, foram analisados apenas pela negatização do inibidor (HAY; DIMICHELE, 2012).

O protocolo de baixas doses 50 UI/kg/dia, 3x na semana, foi o escolhido no tratamento dos pacientes incluídos nesse estudo. Porém, um dos pacientes teve sua dose alterada para 100 UI/kg/dia todos os dias, pois estava com ausência no declínio do título do inibidor, conforme indicação do protocolo brasileiro seguido.

A escolha do tipo de concentrado de fator VIII recomendado para o tratamento de IT, não é de comum acordo entre os autores, recomenda-se que o produto a ser utilizado no tratamento seja o mesmo ao qual o paciente desenvolveu o inibidor (KEMPTON; MEEKS, 2014). Há uma discussão em relação ao potencial de cada

concentrado de fator, onde alguns sugerem o uso de concentrado de fator VIII contendo fator de von Willebrand e outros o uso de fator VIII recombinante. Foi observado nos centros de tratamento alemães, que a taxa de sucesso de IT caiu após mudanças no uso de concentrado de fator VIII contendo von Willebrand para o uso de fator VIII recombinante, porém esses relatos são restritos devido a falta de controle e confusão durante a avaliação inicialmente reportada (KREUZ; ETTINGSHAUSEN 2012). Em outro estudo de IT realizado pela Grifols (G-ITI), 20 pacientes adultos foram analisados e 90% deles atingiram respostas (13 sucessos completo e 5 sucessos parcial), utilizando no tratamento concentrado de fator VIII contendo von Willebrand (OLDENBURG et al., 2013). Porém, numa meta-análise com 13 estudos e envolvendo cerca de 380 pacientes não houve associação entre a resposta a IT e o tipo de produto utilizado no tratamento (VAN VELZEN et al., 2014).

No início da implantação do protocolo de IT no Brasil em 2011, o Ministério da Saúde escolheu para uso no seu protocolo o fator VIII com von Willebrand, essa escolha foi devido ao fato de que pacientes com pior prognóstico seriam a maioria no tratamento de IT, desde 2013 o fator VIII recombinante começou a ser utilizado no tratamento de hemofílicos A com idade inferior a 30 anos, a partir de então, ocorreu uma mudança no protocolo da IT e passou-se a preconizar o uso do concentrado que o paciente utilizava no momento em que desenvolveu o inibidor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Neste estudo, apenas 4 dos 19 pacientes fizeram o uso de concentrado de fator VIII com von Willebrand durante o tratamento de IT, os demais usaram somente fator VIII recombinante. Foi observado uma diferença se compararmos os dois fatores, porém não podemos afirmar que esse dado é relevante, levando em consideração a nossa amostragem, onde temos 4 pacientes com uso de fator VIII com von Willebrand contra 15 pacientes com fator VIII recombinante. Entre os 4 pacientes que fizeram o uso apenas de fator VIII contendo von Willebrand, 1 paciente obteve sucesso parcial (25%) e os outros 3 continuam em tratamento (75%). Os 15 pacientes que usaram apenas o fator VIII recombinante 6 obtiveram sucesso completo (40%), 2 pacientes sucesso parcial (13,4%) e 7 continuam em tratamento de imunotolerância (46,6%). Em relação ao tempo de tratamento para atingir resposta na IT, 6 dos 19 (31,6%) atingiram os critérios de sucesso completo, com uma mediana de 20 meses (média de 19 meses e DP  $\pm$  8,4). Outros 3 pacientes (15,8%) obtiveram sucesso parcial, no momento final deste estudo, com título do inibidor  $< 5$  UB/mL e média de tempo de

meia vida do fator VIII de 5,3 horas, não fazendo mais o uso de agentes bypass. Comparando com o tempo de resposta do estudo I-ITI, onde os pacientes tinham idade média de 15,6 meses ao início da IT, a mediana de tempo para negativar o inibidor foi de 9,2 meses (HAY; DIMICHELE, 2012).

Entre os 6 pacientes que obtiveram sucesso completo neste estudo, a mediana de tempo para negatificação do inibidor foi inferior a 20 meses e a idade em que os pacientes iniciaram a IT teve média de 32 meses, também inferior ao estudo de I-ITI. Esses resultados se devem a idade mais elevada de alguns pacientes e o tempo que levaram entre a 1º detecção do inibidor e o início da IT. Evidentemente, esses resultados não representam o grupo estudado por completo, levando em consideração que mais de 50% dos pacientes continuam em tratamento.

Em relação a gravidade da hemofilia A, 16 pacientes possuem a forma grave da hemofilia (84,2%), 2 pacientes a forma moderada (10,5%) e apenas 1 paciente a forma leve (5,3%). Com isso não podemos descartar que o fator gravidade está presente entre a maior parte dos pacientes analisados e implica no desenvolvimento do inibidor, pois a gravidade é proporcional a quantidade de fator VIII endógeno do paciente e com isso a possibilidade de sangramentos aumenta, aumentando também as infusões realizadas a mais neste paciente, o que nos dá um alerta em relação a esses pacientes. E apesar de apenas 1 paciente possuir a forma leve não podemos descartar a possibilidade do desenvolvimento de inibidor.

Neste estudo, 47% dos pacientes apresentaram sucesso completo ou parcial ao tratamento de IT, apesar de mais da metade dos pacientes apresentarem os fatores de risco para pior prognóstico em relação a inativação do inibidor, como idade >8 anos e pico de inibidor >200 UB/mL. Apesar de ter sido observado uma boa resposta ao tratamento de IT, alguns desafios ainda são enfrentados por pacientes e profissionais da área, como por exemplo a realização do tempo de meia vida do fator VIII comparando a outros estudos disponíveis. Podemos explicar isso principalmente em relação a estruturas dos hemocentros, já que alguns exames são coletados nos hemocentros regionais e enviados para o hemocentro de Florianópolis, o que pode levar até 24 horas. As dificuldades que os pacientes enfrentam até chegarem aos hemocentros e o tempo de permanência na unidade, muitas vezes são crianças e acabam ficando inquietas e chorosas, o que pode elevar o nível de fator VIII apresentando um resultado falso positivo. É necessário que seja realizada a coleta de todas as amostras consecutivas para a dosagem do fator VIII e tempo de meia vida,

conforme recomendado para a realização dos testes farmacotécnicos, a coleta deve ser realizada pré infusão do fator e pós 15, 30, 60 minutos e 3, 6, 24, 48 horas de infusão. Por esses motivos, a avaliação do tempo real para atingir uma resposta completa ao tratamento de IT pode ter sido prejudicada. Durante o estudo levou-se em consideração o momento em que o paciente apresentou negatização do inibidor por duas dosagens seguidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Outro fator que deve ser considerado é o fato de somente em 2014 ter iniciado em Santa Catarina o protocolo de IT. Onde muitos pacientes já tinham desenvolvido o inibidor a alguns anos, sendo um dos fatores de pior prognóstico.

Importante lembrar que após os pacientes atingirem o título do inibidor  $< 5$  UB/mL, eles voltaram para o uso exclusivo de fator VIII. Nos pacientes que obtiveram sucesso completo ou parcial, eles são mantidos com profilaxia de fator VIII com doses que variam entre 25 UI/kg 3x por semana até 10 UI/kg diariamente.

Entre os pacientes que continuam em tratamento, aproximadamente 68% dos pacientes já obtiveram redução nos níveis de inibidor. E quando atingirem  $< 5$  UB/mL não será mais necessário o uso dos agentes bypass para controle dos sangramentos.

## 7. CONCLUSÃO

Apesar do pequeno número de pacientes no estudo que terminaram o tratamento de IT, podemos afirmar com os dados obtidos que o tratamento de IT nos pacientes hemofílicos A com o desenvolvimento do inibidor é viável para a erradicação do mesmo, ainda que mais da metade dos pacientes tinham os fatores preditores de insucesso, como idade > 8 anos, pico do inibidor > 200UB/mL e > 5 anos entre o primeiro inibidor e o início do tratamento de IT.

Na hemofilia A grave e o desenvolvimento do inibidor se dão pelo maior número de infusões de fator VIII, levando em consideração que esses pacientes possuem cerca de < 1% de fator VIII exógeno, resultando em maiores chances de sangramento.

Nos pacientes que ainda estão em tratamento de IT foi observado uma redução significativa de quase 70% dos títulos de inibidores de alta resposta em um período de 6 meses. Comparando aos pacientes que já obtiveram sucesso completo e parcial, o aumento representa quase 15% de redução.

Resultados obtidos ao longo do estudo estimulam os profissionais a continuarem os tratamentos de IT mesmo em pacientes que inicialmente não apresentem uma boa resposta e evitar que novos pacientes atinjam esse patamar. O ideal é sempre que possível já iniciar o tratamento o que melhora o prognóstico.

## 8. REFERÊNCIAS

AVEST, P. C. Ter et al. Successful low dose immune tolerance induction in severe haemophilia A with inhibitors below 40 Bethesda Units. **Haemophilia**, [s.l.], v. 16, n. 102, p.71-79, 3 mar. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02225.x>.

BARROWCLIFFE, T. W.. Monitoring haemophilia severity and treatment: new or old laboratory tests? **Haemophilia**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.109-114, out. 2004. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00985.x>.

BLANCHETTE, V. S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 12, n. 11, p.1935-1939, 3 set. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12672>.

BOLTON-MAGGS, Paula Hb; PASI, K John. Haemophilias A and B. **The Lancet**, [s.l.], v. 361, n. 9371, p.1801-1809, maio 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13405-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13405-8).

CHAVES, Daniel G.; RODRIGUES, Cibele V.. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 31, n. 5, p.384-390, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000068>.

COPPOLA, Antonio. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. **Journal Of Blood Medicine**, [s.l.], p.183-195, ago. 2010. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s6885>.

DIMICHELE, Donna. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. **Haemophilia**. 2009 Jan;15(1):320-8. PubMed PMID: 18976249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01880.x>

DIMICHELE, Donna. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 138, n. 3, p.305-315, ago. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06657.x>.

DIMICHELE, Donna. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 9, p.216-225, jul. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04349.x>.

FRANCHINI, Massimo; MANNUCCI, Pier Mannuccio. Hemophilia A in the third millennium. **Blood Reviews**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.179-184, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2013.06.002>.

FRANCHINI, Massimo; ZAFFANELLO, Marco; LIPPI, Giuseppe. The use of desmopressin in mild hemophilia A. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, [s.l.], v. 21, n. 7, p.615-619, out. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0b013e32833c2bb5>.

HAY, Charles R. M.; DIMICHELE, Donna M.. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. **Blood**, [s.l.], v. 119, n. 6, p.1335-1344, 9 fev. 2012. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>.

HILGARTNER, M. W.; MCMILLAN, C. W. Distúrbios da coagulação. In: MILLER, D.R. et al. **Hematologia pediátrica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1982. p. 705-770.

INGRAM, G. I. C. The history of haemophilia. In: **J. Clin. Parth.**, 1976.

KAMPHUISEN, Pieter W.; CATE, Hugo Ten. Cardiovascular risk in patients with hemophilia. **Blood**, [s.l.], v. 123, n. 9, p.1297-1301, 27 fev. 2014. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-11-453159>.

KEMPTON, Christine L.; MEEKS, Shannon L.. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. **Blood**, [s.l.], v. 124, n. 23, p.3365-3372, 27 nov. 2014. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-577643>.

KREUZ W, Ettingshausen CE, Auerswald G, Sagner IM, Becker S, Funk M, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. **Haematologica**. 2003 Jun;88(6):EREPO4. PubMed PMID: 12826530.

LILLICRAP D. The basic science, diagnosis and clinical management of von Willebrand disease. **World Federation of Hemophilia (WFH)**. 2004:1-12.

LJUNG, R. C.; Knobe, K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. **British Journal of Hematology**, Oxford, v. 157, n. 5, p. 519-528, 2012.

MACEDO, K. A fisiologia da coagulação sanguínea e as principais alterações que levam à hemofilia. 2005. 80 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia). **Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Fundação Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, 2005.

MANNUCCI, Pier Mannuccio; DUGA, Stefano; PEYVANDI, Flora. Recessively inherited coagulation disorders. **Blood**, [s.l.], v. 104, n. 5, p.1243-1252, 1 set. 2004. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-02-0595>.

Mariani G, Kroner B, Immune Tolerance Study G. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. **Haematologica**. 2001 Nov;86(11):1186-93. PubMed PMID: 11694405.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e plaquetopatias. **Ministério da Saúde**. Brasília, DF, 2012.

Ministério da Saúde-CGSH/DAE/SAS. Perfil das Coagulopatias Hereditárias no Brasil 2011-2012. Brasília, **Ministério da Saúde**, 2014.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília, **Ministério da Saúde**, 2015

Ministério da Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2014. Brasília, **Ministério da Saúde**, 2015.

Ministério-da-Saúde. Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil: 2016. **Ministério da Saúde**. Brasília 2018.

MOREIRA C, CARVALHO MA. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 2a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001.

OLDENBURG, J.; PAVLOVA, A.. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. **Haemophilia**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.15-22, dez. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01361.x>.

OLDENBURG, J. et al. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. **Haemophilia**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.83-91, 19 nov. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12263>.

OLDENBURG, Johannes et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 377, n. 9, p.809-818, 31 ago. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1703068>.

PEYVANDI F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. **Haemophilia**. 2002;8(3):308-21. 55

PIO, Simone Ferreira; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa de; REZENDE, Suely Meireles. As bases moleculares da hemofilia A. **Revista da Associação Médica Brasileira**,

[s.l.], v. 55, n. 2, p.213-219, 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302009000200029>.

PREZOTTI, Alessandra Nunes Loureiro. Indução de imunotolerância em pacientes adultos com hemofilia A e inibidor. 2016. 1 recurso online (105 p.). Dissertação (mestrado) - **Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas**. Campinas, SP.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. Minas Gerais: **Ver Med**, 2010. 534-553p.

SHAPIRO. Platelet function disorders. **Haemophilia**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.120-127, jul. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.2000.00056.x>.

SOPHIA, M. Hemofilia – parte II: **Portal da Cromoterapia**, 2010. Disponível em: <<http://www.artecor.com.br/blog/hemofilia-parte-ii/>> Acesso em 19 de fevereiro de 2019

SRIVASTAVA, A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-47, 6 jul. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>.

VAN VELZEN, Alice S. et al. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 166, n. 4, p.485-495, 16 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12942>.

VRABIC, Ana Claudia A. et. al. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. **Acta Paul Enferm**. 2012. 204-10p.

ZULFIKAR, Bulent; KOC, Basak; OZDEMIR, Nihal. Low-dose Immune Tolerance Induction in Hemophilia. **Journal Of Pediatric Hematology/oncology**, [s.l.], v. 41, n. 6, p.355-358, ago. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0000000000001391>.

## Anexo A – Parecer consubstanciado do comitê de ética e pesquisa da UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES HEMOFÍLICOS A, ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA

**Pesquisador:** Solange Lucia Blatt

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 14234819.0.0000.0121

**Instituição Proponente:** CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.413.358

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de resposta à pendência de um Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina orientada pela profa. dra. Solange Lucia Blatt que pretende desenvolver um estudo observacional, retrospectivo do período de 2011 a 2018 que ainda são atendidos e Acompanhados no HEMOSC/SC. A mostra pretendida é de 300 pacientes independente da idade com diagnóstico de Hemofilia tipo A. Segundo os pesquisadores: "A pesquisa será realizada por meio de coleta de dados dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A com desenvolvimento de inibidor através do sistema informatizado do HEMOSC denominado Hemosis e no site do Ministério da Saúde Coagulopatias Web. O acesso ao referido sistema se dará mediante a senha pessoal e supervisão do coorientador do projeto, servidor da instituição. Serão coletados dados hematológicos e bioquímicos dos prontuários de aproximadamente 300 pacientes que fizeram acompanhamento no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC de Florianópolis) com diagnóstico confirmado de Hemofilia A (D66 Deficiência hereditária do fator VIII) e que possuem o desenvolvimento de inibidor no primeiro momento do estudo. Após, serão coletados dados apenas de pacientes que estiveram em tratamento de imunotolerância." Estes pacientes encontram-se distribuídos em todo o estado de Santa Catarina .

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.413.358

Avaliar o perfil clínico dos pacientes hemofílicos do tipo A, submetidos ao tratamento de imunotolerância no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina - HEMOSC.

Objetivo Secundário:

1)Relacionar a gravidade da Hemofilia A com o inibidor;2)Verificar a prevalência de inibidores do fator VIII em pacientes com hemofilia A;3) Descrever a resposta ao tratamento de imunotolerância.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Segundo os pesquisadores:

"Os riscos existentes neste estudo são mínimos, pois não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais do paciente, que não será identificado, utilizando apenas resultados pré-existentes. Como um risco relacionado à pesquisa, pode-se elencar a quebra de sigilo e anonimato, mesmo que remoto. Caso isso ocorra, as consequências serão tratadas de acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. A fim de se manter o sigilo sobre o nome do paciente e respectivos dados, apenas os pesquisadores deste projeto terão acesso aos dados de prontuários médicos e exames laboratoriais. Todas as precauções serão tomadas para manter sigilo absoluto.

Benefícios:

O presente projeto contribuirá para a formação acadêmica com elaboração do trabalho de conclusão de curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina. Além de contribuir com obtenção de dados para o Programa de Imunotolerância do Ministério da Saúde, onde os participantes são pacientes com hemofilia A que desenvolvem inibidor de alto título e com isso não respondem adequadamente ao tratamento profilático com o

FVIII, também irá permitir a avaliação do perfil dos pacientes submetidos ao tratamento de IT, para que tenhamos uma maior atenção com esses pacientes e auxiliar no seu prognóstico e tratamento. A importância desse estudo para o HEMOSC é que, para o sucesso deste programa, é imprescindível que entendamos o tipo de resposta ao tratamento dos nossos pacientes localmente, o período em que começam a utilizar o fator e em quanto tempo desenvolvem o inibidor, que por vezes pode estar correlacionado com uma epidemiologia local. Para que isso seja definido, é preciso avaliar o perfil e as estatísticas de Santa Catarina. A partir desses dados, é possível obter um perfil estadual onde encontraremos respostas para o tempo que um paciente leva para desenvolver inibidor, quanto tempo leva para ter resposta ao tratamento da imunotolerância, se existe histórico familiar prévio e o pico de inibidor.

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 3.413.358

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pesquisadores enviaram carta de resposta às pendências informando que: "O HemoSis é um sistema informatizado de acesso individual e intransferível por meio de login e senha individual, sendo seu acesso exclusivo a funcionários da instituição. Por tanto os dados disponibilizados a pesquisadora, serão acessados através de um profissional (coorientador) do HEMOSC autorizado previamente pela Direção a repassar as informações necessárias para a pesquisa. A pesquisadora terá acesso apenas aos dados pertinentes a pesquisa sob supervisão de funcionário da instituição, para diferir um paciente do outro, será disponibilizado o número de PF (pessoa física), que só pode ser acessado internamente através do sistema informatizado do HEMOSC. "A pesquisa será realizada por meio de coleta de dados dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A com desenvolvimento de inibidor através do sistema informatizado do HEMOSC denominado HemoSis e no site do Ministério da Saúde Coagulopatias Web. O acesso ao referido sistema se dará mediante a senha pessoal e supervisão do coorientador do projeto, servidor da instituição. Serão coletados dados hematológicos e bioquímicos dos prontuários de aproximadamente 300 pacientes que fizeram acompanhamento no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC de Florianópolis) com diagnóstico confirmado de Hemofilia A (D66 Deficiência hereditária do fator VIII) e que possuem o desenvolvimento de inibidor no primeiro momento do estudo. Após, serão coletados dados apenas de pacientes que estiveram em tratamento de imunotolerância". Desta forma atenderam a solicitação de esclarecimento pertinente a solicitação de justificativa para ausência de TCLE.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Conclusão: aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1357194.pdf	07/06/2019 12:28:37		Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.413.358

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal1_doc.docx	07/06/2019 12:24:36	Solange Lucia Blatt	Aceito
Outros	cartaresposta1_ufsc.docx	07/06/2019 12:24:13	Solange Lucia Blatt	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaausenciatcle_doc.docx	17/05/2019 11:01:36	Solange Lucia Blatt	Aceito
Outros	curriculosolange_doc.pdf	17/05/2019 10:59:18	Solange Lucia Blatt	Aceito
Outros	curriculogeverthon_doc.pdf	17/05/2019 10:59:00	Solange Lucia Blatt	Aceito
Outros	curriculodainara_doc.pdf	17/05/2019 10:58:44	Solange Lucia Blatt	Aceito
Orçamento	orcamento_doc.docx	17/05/2019 10:51:58	Solange Lucia Blatt	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal_doc.docx	17/05/2019 10:46:12	Solange Lucia Blatt	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuencia_doc.pdf	17/05/2019 10:44:44	Solange Lucia Blatt	Aceito
Cronograma	cronograma_doc.docx	17/05/2019 10:41:01	Solange Lucia Blatt	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_doc.pdf	17/05/2019 10:40:43	Solange Lucia Blatt	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 25 de Junho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Maria Luiza Bazzo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br