











Avaliação do perfil clínico-terapêutico e da resposta à profilaxia dos portadores de hemofilia A e B em um centro de referência no Ceará

Evaluation of the clinical-therapeutic profile and the response to prophylaxis of patients with hemophilia A and B in a reference center in Ceará

Eliziane Souza Nascimento¹ , Nathalia Martins Beserra² , Suzzy Maria Carvalho Dantas³ , Luan Rebouças Castelo³ 
Adriano Evangelista Maia³ , Giovanna Gonçalves Duarte⁴ , João Paulo Rodrigues Tavares¹ , Francisco Leonardo Teixeira Marcelino¹ , Luís Felipe Saraiva Araújo¹ , Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes⁵ 

1. Graduando em Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 4. Farmacêutica, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. Docente do Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil clínico-terapêutico e a resposta à profilaxia em pacientes hemofílicos A e B em um centro de referência no Ceará. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, com dados de 133 hemofílicos A e B, em profilaxia entre 2016 e 2021, por meio de prontuários médicos e sistema Web Coagulopatias. **Resultados:** Os pacientes todos do sexo masculino em sua maioria foram hemofílicos A (93,2%), na forma grave, residentes em Fortaleza, com maior prevalência do município de Guaiúba. A maioria fazia uso de Fator VIII recombinante e em profilaxia secundária, em relação ao comprometimento articular a maioria não apresentou relato de hemartroses (66,9%), articulação-alvo (87,9%) ou artropatia (54,9%), porém os hemofílicos em profilaxia terciária apresentaram um maior comprometimento articular em relação a profilaxia primária e secundária. Verificou-se uma correlação negativa entre o tempo de profilaxia e a dose de fator utilizada, demonstrando que quanto maior o tempo de profilaxia menor a dose do fator utilizada. Um total de 13 hemofílicos A grave desenvolveram inibidor de fator VIII realizando imunotolerância (ITI) com sucesso total em 84,6%. Por meio da curva ROC, foi verificado uma associação entre a necessidade de ITI e a dose de fator de coagulação, com acurácia de 67,7% de que o uso de doses maiores de fator predispõe ao desenvolvimento de inibidores. **Conclusão:** Os dados do estudo permitem inferir que quanto mais precoce o tratamento de profilaxia menor é comprometimento articular, dose do fator utilizada e menor predisposição de desenvolver inibidores dos fatores da coagulação.

Palavras-chave: Hemofilia; Fatores de Coagulação; Profilaxia; Artropatias; Imunotolerância

Abstract

Objective: to evaluate the clinical-therapeutic profile and response to prophylaxis in hemophiliac A and B patients at a referral center in Ceará. **Methods:** Retrospective cohort study, with data from 133 hemophiliacs A and B, undergoing prophylaxis between 2016 and 2021, using medical records and the Web Coagulopathies system. **Results:** Most of the patients were male patients with severe hemophilia A (93.2%), residing in Fortaleza, with a higher prevalence in the city of Guaiúba. Most made use of recombinant Factor VIII and in secondary prophylaxis, in relation to joint involvement, the majority did not report hemarthroses (66.9%), target joint (87.9%) or arthropathy (54.9%). however, hemophiliacs on tertiary prophylaxis showed greater joint impairment in relation to primary and secondary prophylaxis. There was a negative correlation between the prophylaxis time and the factor dose used, demonstrating that the longer the prophylaxis time, the lower the factor dose used. A total of 13 severe A hemophiliacs developed factor VIII inhibitor performing immunotolerance (ITI) with total success in 84.6%. Using the ROC curve, an association was verified between the need for ITI and the dose of coagulation factor, with an accuracy of 67.7% that the use of higher doses of factor predisposes to the development of inhibitors. **Conclusion:** The study data allow us to infer that the earlier the prophylaxis treatment, the less joint impairment, the dose of the factor used and the less predisposition to develop coagulation factor inhibitors.

Keywords: Hemophilia; Clotting Factors; Prophylaxis; Arthropathies; Immunotolerance.

INTRODUÇÃO

As hemofilias hereditárias são coagulopatias crônicas que afetam, majoritariamente, indivíduos do sexo masculino, ocorrendo por meio de mutações no cromossomo X, onde os genes do fator VIII (FVIII) e fator IX (FIX) estão localizados, causando a ausência ou a produção anormal de FVIII, na Hemofilia A (HA) ou FIX, Hemofilia B (HB)¹.

A gravidade dos casos é classificada por meio da quantificação dos fatores de coagulação, podendo ser grave (< 1% de fator), moderada (1 – 5% de fator) ou leve (5 – 40% de fator)^{2,3}. A maioria dos pacientes apresentam histórico familiar de hemofilia; entretanto, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem hemofilia por meio de uma nova mutação no gene do FVIII ou

Correspondente: Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes. Rua Pastor Samuel Munguba, 1210 – Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE, Brasil. E-mail: romeliagoncalves@gmail.com

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse

Recebido em: 30 Nov 2022; Revisado em: 13 Dez 2022; Aceito em: 15 Dez 2022

2 Avaliação do perfil e da resposta à profilaxia em hemofílicos no Ceará

FIX⁴.

A ocorrência de hemartroses é comum em pacientes hemofílicos graves, que podem evoluir para articulações-alvo, sendo mais comum nos tornozelos, joelhos e cotovelos. A recorrência de sangramentos causa inflamação articular, podendo levar ao desenvolvimento de sinovite crônica e artropatia hemofílica, ambas levam a limitações articulares e dor crônica^{5,6}.

Atualmente, o tratamento empregado no Sistema Único de Saúde (SUS) se dá por reposição dos fatores de coagulação plasmáticos ou recombinantes. Podendo ser por demanda ou profilático, que tem como objetivo prevenir a ocorrência de sangramentos, evitando complicações musculoesqueléticas. A profilaxia pode ser classificada em primária (PP), secundária (PS) e terciária (PT)⁷.

A PP é feita em crianças de até 3 anos de idade, sendo iniciada antes da segunda hemartrose grave, e sem alterações articulares evidentes⁷. A PS é recomendada para pacientes acima de 3 anos ou após a segunda hemartrose; a PT é iniciada após constatação de alterações articulares, como a artropatia^{2,8}.

A profilaxia é feita de maneira contínua, com o objetivo de evitar a ocorrência de eventos hemorrágicos espontâneos e complicações musculoesqueléticas ou o seu agravamento^{9, 10}. Uma maneira de avaliar a profilaxia é pela determinação da taxa de sangramento, que é a somatória das hemartroses ao longo de um ano, auxiliando na avaliação da eficácia da profilaxia e da necessidade de ajuste de dose¹¹.

A redução da eficácia da profilaxia pode ser pelo desenvolvimento de inibidores do fator de coagulação infundido, ocorrendo, principalmente, na HA, causando a perda a função do FVIII infundido^{12, 2}. Uma estratégia para modificar essa resposta imunológica é por meio do Protocolo de Indução de Imunotolerância (ITI), cujo objetivo é a erradicação dos inibidores. Nesse tratamento, são realizadas frequentes infusões de FVIII em altas concentrações. Os pacientes que realizaram ITI e apresentam desfecho de sucesso total ou parcial retornam para a profilaxia com reposição do fator deficiente¹³.

Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil clínico-terapêutico da resposta à profilaxia dos pacientes hemofílicos A e B, acompanhados no Hemocentro de Fortaleza-CE, assim como contribuir com a determinação de possíveis fatores que podem influenciar na redução da eficácia terapêutica, visando prevenir a ocorrência de complicações relacionadas à hemofilia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo, realizado no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce) de Fortaleza, Ceará - Brasil. Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de Hemofilia A e B de todas as faixas etárias,

atendidos no ambulatório do Hemocentro de Fortaleza, no período de 2016 a 2021.

A amostra foi definida por conveniência, os pacientes foram selecionados a partir do número total de pacientes hemofílicos atendidos em Fortaleza (411), estratificados em hemofílicos A (379) e hemofílicos B (32). Foram excluídos do estudo o total de 278 pacientes, 250 hemofílicos A que não realizam profilaxia, 17 hemofílicos B que não realizam profilaxia e 11 pacientes que estavam com dados incompletos ou estavam cadastrados no protocolo de profilaxia, mas realizavam a terapia sob demanda por opção do próprio paciente, restando um número final de 133 pacientes avaliados.

A coleta de dados foi realizada por meio da consulta aos prontuários, Sistema Web Coagulopatias e sistema do Hemoce. Os dados coletados foram armazenados em bancos de dados no Programa Excel - Microsoft Corporation e analisados no programa SPSS v.22 - International Business Machines Corporation (IBM). Em todas as análises, as diferenças serão consideradas significantes quando $p < 0,05$.

Esta pesquisa faz parte de um projeto mais amplo intitulado "Hemofilias: avaliação do perfil clínico, laboratorial e da resposta ao tratamento", que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOCE, recebendo o parecer favorável de número 5.375.029.

RESULTADOS

Em relação ao perfil dos pacientes hemofílicos A e B que realizam profilaxia, foi verificado que todos (100%) os pacientes são do sexo masculino, 119 (89,5%) são hemofílicos A, 124 (93,25%) são hemofílicos graves, 75 (55,6%) estão em profilaxia secundária, 103 (77,5%) fazem uso de Fator VIII recombinante, 112 (84,2%) realizam a infusão do fator 3 vezes por semana e 101 (75,9%) já estavam de 5 a 10 anos no protocolo de profilaxia. Em relação ao comprometimento articular, temos que 16 (12,1%) pacientes apresentam articulação-alvo e 61 (45,9%) apresentam artropatia. Sobre o histórico familiar, 61 (45,9%) dos pacientes possuíam outros casos confirmados de hemofilia na família. A média de idade dos pacientes foi $25,7 \pm 13,7$ anos. Em relação ao município de residência, temos que 60 (45%) residem em Fortaleza (tabela 1).

Em relação à taxa de sangramento, temos que 89 (66,9%) pacientes não apresentaram hemartroses durante o ano de 2021. Também foi avaliada a presença de articulações-alvo e artropatia, sendo encontrada um percentual de 87,9% e 54,9%, respectivamente, de pacientes que não foram acometidos.

Foi verificado que os pacientes em profilaxia terciária apresentaram uma maior taxa de sangramento média ($1,79 \pm 0,523$), uma dose média de fator igual a $28,91 \pm 0,864$; desses pacientes, 8 (21,1%) apresentaram articulações-alvo e 33 (86,8%) apresentaram artropatia (tabela 2).

3 Avaliação do perfil e da resposta à profilaxia em hemofílicos no Ceará

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

Variável	n	%	Variável	n	%
Gênero			Tempo de Profilaxia		
Masculino	133	100,0	< 5 anos	18	13,5
Feminino	0	0,0	5 a 10 anos	101	75,9
Tipo de Hemofilia			> 10 anos	14	10,6
Hemofilia A	119	89,5	Articulação-alvo		
Hemofilia B	14	10,5	Apresenta	16	12,1
Gravidade da Hemofilia			Não apresenta	117	87,9
Grave	124	93,25	Artropatia		
Moderada	8		Apresenta	61	45,9
Leve	1	0,8	Não apresenta	72	54,1
Tipo de Profilaxia			Sorologia Positiva		
Primária	21	15,8	HIV*	1	0,8
Secundária	74	55,6	HBV**	2	1,5
Terciária	38	28,6	HCV***	17	12,8
Fator de Coagulação Utilizado			Histórico Familiar de Hemofilia		
Fator VIII Plasmático	16	12,0	Sim	61	45,9
Fator VIII Recombinante	103	77,5	Não	67	50,4
Fator IX	14	10,5	Não sabe	5	3,7
Frequência de administração semanal			Idade (anos)		
2 x	16	12,0	< 18 anos	44	33,1
3 x	112	84,2	18 a 60 anos	87	65,4
> 3 x	5	3,8	> 60 anos	2	1,5
Dose por infusão (UI/Kg)			Município de Residência		
< 20 UI/Kg	9	6,8	Fortaleza	60	45,0
20 a 40 UI/Kg	117	88,0	Outras localidades	73	55,0
> 40 UI/Kg	7	5,2			

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

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Tabela 2. Dose, Taxa de Sangramento e Prevalência de Artropatia de acordo com o tipo de profilaxia.

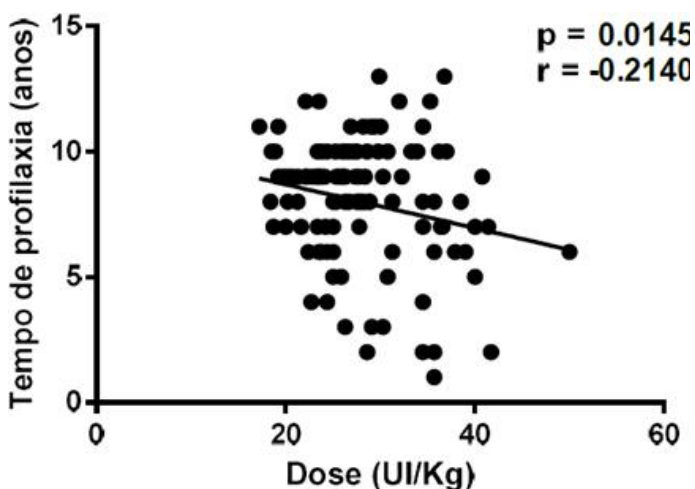
Tipo de Profilaxia	Dose (Média ± EPM)	Taxa de sangramento (Média ± EPM)	Articulação-alvo		Artropatia	
			n	%	n	%
Primária	25,81 ± 1,512	0,25 ± 0,160	0	0	0	0
Secundária	27,61 ± 0,752	0,81 ± 0,155	8	10,8	28	37,8
Terciária	28,91 ± 0,864	1,79 ± 0,523	8	21,1	33	86,8
Total	27,71 ± 0,544	1,01 ± 0,179	16	12,0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

Fonte: Elaborado pela autora (2022)

4 Avaliação do perfil e da resposta à profilaxia em hemofílicos no Ceará

Foi utilizada a correlação de Pearson para avaliar a relação entre o tempo de profilaxia e a dose de fator utilizada pelos pacientes, obtendo um $p < 0,05$ e $r = -0,2140$, sendo verificada uma correlação negativa entre as variáveis (gráfico 1).

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



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Entre os pacientes avaliados, apenas dois apresentaram inibidores de baixo título (< 5 UB). Ambos são hemofílicos A, realizam profilaxia secundária e utilizam Fator VIII recombinante. Um destes já realizou o protocolo de ITI, tendo obtido o desfecho de sucesso total no protocolo.

Em relação aos pacientes que realizaram ITI, foi verificado que todos (100%) são acometidos por Hemofilia A grave, 12 (92,31%) estão em profilaxia secundária com fator VIII recombinante, e 11 (84,62%) obtiveram sucesso total no protocolo. Em relação ao comprometimento articular, temos que 11 (84,62%) não apresentam articulação-alvo e 12 (92,31%) não apresentam artropatia. O histórico familiar de hemofilia foi visto em 3 (23,08%) dos pacientes estudados (tabela 3).

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

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

Tabela 3. Perfil dos pacientes hemofílicos A e B que desenvolveram inibidores e realizaram ITI.

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

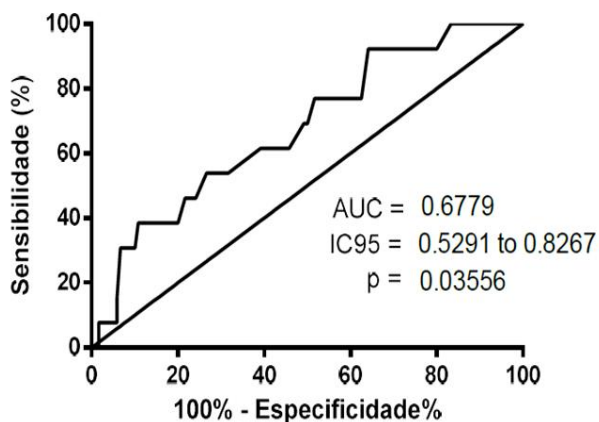
Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Foi construída uma curva ROC a fim de verificar a existência de associação entre a necessidade de ITI e a dose de fator de coagulação administrada aos pacientes. Dessa forma, percebeu-

se, com 67,79% de acurácia, que indivíduos que fazem uso de altas doses de fator podem ter uma maior predisposição à necessidade de realização de ITI (gráfico 2).

5 Avaliação do perfil e da resposta à profilaxia em hemofílicos no Ceará

Gráfico 2. Curva ROC associando a dose de fator de coagulação administrada e a necessidade de realização de ITI.



Fonte: Elaborado pela autora (2022)

DISCUSSÃO

As hemofilias hereditárias são doenças congênitas que não possuem cura, tendo como manifestações clínicas principais os sangramentos espontâneos, causados pela baixa produção ou ausência de um dos fatores de coagulação. A fim de controlar e evitar o surgimento desses sangramentos, são realizadas infusões do fator de coagulação deficiente. Atualmente, os pacientes com hemofilia moderada ou grave são direcionados ao protocolo de profilaxia, como uma forma de evitar a ocorrência de sangramentos espontâneos e complicações articulares.

Quanto ao perfil dos pacientes que realizam o protocolo de profilaxia, verificamos uma maior quantidade de pacientes acometidos por Hemofilia A grave, utilizando fator VIII recombinante, na faixa etária de 10 a 29 anos. Em relação ao município de residência, Guaiuba mostrou-se como um município cearense com uma elevada prevalência de hemofilia, gerando um dado importante em relação ao aconselhamento relacionado a casamentos consanguíneos nessa população, um dado que reforça esse alerta é que a maioria dos pacientes do município declarou possuir familiar hemofílico. Segundo Bertollo et al. (2012), nesses casos de doenças genéticas hereditárias mais prevalentes em determinadas regiões, é importante a identificação de portadoras do gene que desencadeia a doença, principalmente em famílias que já possuem histórico familiar, realização de aconselhamento genético, fornecimento de informações sobre a doença e possibilidade do diagnóstico pré-natal em portadoras gestantes¹⁵.

O esquema de profilaxia mais frequente entre os pacientes foi a profilaxia secundária, e o tempo de realização da profilaxia pela maioria dos pacientes que foi de 5 a 10 anos, sendo compatível com a faixa etária da maioria dos pacientes, tendo em vista que esse esquema profilático é aplicado em pacientes maiores de 3 anos e sem comprometimento articular grave. Achado que corrobora o estudo de Ferreira et al. (2021), realizado em Brasília – DF, Brasil, que mostra maior frequência de pacientes que realizam profilaxia secundária, correspondendo a 75,5%

deles, e que a média de dose utilizada pelos pacientes aumenta à medida que o comprometimento articular é mais evidente, o que mostra que o comprometimento articular está diretamente relacionado a um controle inadequado dos sangramentos, sendo necessárias doses mais altas para manter a hemostasia¹⁶. Durante o tratamento profilático, ajustes de dose são necessários de acordo com a característica de resposta do paciente. Verificou-se que, quanto maior o tempo de profilaxia, menor a dose utilizada, resultado este que demonstra que o início precoce da profilaxia traz um melhor controle dos sangramentos espontâneos utilizando doses mais baixas, reduzindo os custos do tratamento. O resultado obtido corrobora o estudo americano de Warren et al. (2020), que mostra que 44% dos pacientes que iniciaram a profilaxia de forma tardia necessitaram de doses mais altas de fator de coagulação, enquanto apenas 20% dos pacientes que iniciaram a profilaxia de forma precoce necessitaram de doses mais altas de fator de coagulação para controle dos sangramentos e prevenção de comprometimento articular¹⁷.

As manifestações hemorrágicas, sobretudo as hemartroses, são marcadores clínicos no monitoramento da profilaxia. Nos pacientes avaliados, a taxa de sangramento foi menor nos pacientes em profilaxia primária e secundária, que representam a maioria dos pacientes, estando mais elevada nos que realizavam profilaxia terciária. Segundo Valentino (2014), um maior dano articular leva a uma maior propensão ao desenvolvimento de hemartroses, se comparado aos pacientes que não apresentam esse tipo de comprometimento¹⁸. Portanto, o resultado obtido no estudo corrobora com o de Manco-Johnson et al. (2007) em um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, onde foram observadas articulações preservadas em 93% dos pacientes que estavam em protocolo de profilaxia, levando a uma menor ocorrência de hemartroses¹⁹.

Sabe-se que a ITI é um tratamento de dessensibilização, em que o indivíduo recebe doses de fator de coagulação programadas, a fim de que o organismo o reconheça como uma substância endógena e deixe de produzir anticorpos. Os dados do presente estudo dos hemofílicos que realizaram ITI condizem com os dados obtidos por Silveira e colaboradores (2019) em um trabalho realizado em Florianópolis-SC, Brasil, sendo demonstrado que todos os pacientes que realizaram ITI como sendo portadores de hemofilia A, forma grave da doença, e que a maioria utilizava Fator VIII recombinante. Outro achado importante do presente estudo foi que a maioria dos pacientes avaliados não possui inibidor de fator atual. Com isso, podemos inferir que o protocolo de ITI trouxe resultados que se mantêm em longo prazo, podendo ser considerado um protocolo efetivo na erradicação de inibidores dos fatores de coagulação²⁰.

Após a avaliação da dose final de fator entre os pacientes que realizaram ITI em comparação com os que não realizaram, foi demonstrado que o grupo que não realizou ITI precisou de doses maiores de fator. Além disso, por meio da curva ROC, foi possível observar que 67,79% dos hemofílicos que fazem uso de doses maiores de fator podem necessitar do uso de

6 Avaliação do perfil e da resposta à profilaxia em hemofílicos no Ceará

ITI. Esse dado pode significar um sinal de alerta, devendo ser monitorados os pacientes que não têm um controle efetivo dos sangramentos, sendo necessárias doses mais altas. Conforme Valentino (2014), sugere-se que sejam avaliados em relação ao desenvolvimento de inibidores de forma mais frequente e a avaliação da farmacocinética (PK) do fator, que tem como objetivo determinar o comportamento e atividade do fator por meio da infusão de uma dose conhecida, pode identificar a resistência do paciente ao fator de coagulação deficiente por

uma eliminação mais rápida do fator pelo paciente¹⁸.

CONCLUSÃO

A maioria dos pacientes são hemofílicos A, com a forma grave da doença e procedentes de Fortaleza. Em relação à profilaxia, foi demonstrado que o início precoce da profilaxia pode levar a um controle mais efetivo dos sangramentos espontâneos e da redução de desenvolver inibidor da coagulação.

REFERÊNCIAS

1. Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da Hemofilia A. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2009 [acesso 2022 Jan 23]; 55: 213-219. Disponível em: <https://www.scielo.br/jj/ramb/a/GjwBJmLtxsR7NjvPWdCkVfD/?format=pdf&lang=pt>.
2. Ministério da Saúde [BR]. Manual de Hemofilia [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso 2022 Jan 19], 82 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf.
3. Birolim MM, Villela AL. Revisão integrativa sobre hemofilia: desafio para a assistência de enfermagem [TCC]. Guarapuava (PR): Faculdade Guairacá; 2019 [acesso 2022 Fev 5]. Disponível em: <http://200.150.122.211:8080/jspui/handle/23102004/103>. Acesso em: 05 fev. 2022.
4. Costa PM. Hemofílicos: uma abordagem atualizada [tese]. Coimbra (Pt): Universidade de Coimbra; 2015 [acesso 2022 Jan 6]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/30526>.
5. van Vulpen LFD, Roosendaal G, van Asbeck BS, Masthergen SC, Lafeber FPJG, Schutgens REG. The detrimental effects of iron on the joint: a comparison between haemochromatosis and haemophilia. *J Clin Pathol* [Internet]. 2015 [acesso 2022 Jul 26]; 68(8): 592-600. Disponível em: <https://jcp.bmj.com/content/68/8/592.short>.
6. Associação Brasileira de Pessoas com Hemofilia. Articulação alvo [Internet]. São Paulo: ABRAPHEM; 2019 [acesso 2022 Jul 26]. Disponível em: <https://abraphem.org.br/articulacao-alvo/>.
7. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells, Molecules, and Dis* [Internet]. 2017 Sep [acesso 2022 Maio 28]; 67 81-85, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979617300608>.
8. Hazendonk HCAM, Lock J, Mathot RAA, Meijer K, Peters S, Laros-Van BAP, et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. *J Thromb Haemost*. [Internet]. 2016 [acesso 2022 Maio 29]; 14(3): 468-478. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.13242>.
9. Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2007 [acesso 2022 Maio 28]; 13(Suppl 2): 10-15. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2007.01500.x>.
10. Gringeri A, Lambert T, Street A, Aledort L. Tertiary prophylaxis in adults: is there a rationale? *Haemophilia* 2012; 18(5): 722-728, 2012. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2516.2012.02843.x>.
11. Pérez-Robles T, Romero-Garrido JA, Rodríguez-Merchan EC, Herrero-Ambrosio A. Objective quantification of adherence to prophylaxis in haemophilia patients aged 12 to 25 years and its potential association with bleeding episodes. *Thromb Res*. 2016 [acesso 2022 Jul 1]; 143: 22-27. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384816303103>.
12. Chaves DG, Rodrigues CV. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na Hemofilia A. *Rev. Bras. Hematol Hemoter* [Internet]. 2009 [acesso 2022 Fev 23]; 31: 384-390. Disponível em: <https://www.scielo.br/jj/rbhh/a/v9dGhyw9bYVrV3K776k4bzx/?format=pdf&lang=pt>.
13. Ministério da Saúde [BR]. Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com HA e inibidor [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso 2022 Jan 19], 71 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados: Fortaleza [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022 [acesso 2022 Nov 1]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/fortaleza.html>.
15. Bertollo EM, Castro R, Cintra MTR, Pavarino EC. O processo de Aconselhamento Genético. *Arq Cienc Saude* [Internet]. 2013 Jan-Mar [acesso 2022 Nov 7]. Disponível em: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf). Acesso em: 7 nov. 2022.
16. Ferreira DB, Souza LC, Soares ML, Sartorelo DRH, Pereira LC, Garcia KR. Perfil dos hemofílicos de uma associação de pacientes de Brasília – DF, Brasil. *REVISIA*. 2021 [acesso 2022 Nov 7]; 10(1): 73-82. doi: <https://doi.org/10.36239/revista.v10.n1.p73a8>. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/681/586>.
17. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Jun [acesso 2022 Nov 7]; 4(11): 2451-2459. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492157/>.
18. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2014 [acesso 2022 Nov 7]; 20: 607-615, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12438>.
19. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 [acesso 2022 Nov 1]; 357: 535-544. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa067659>.
20. Silveira DM. Avaliação do tratamento de imunotolerância em pacientes hemofílicos A, atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina [TCC]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2019.

Como citar este artigo /How to cite this article:

Nascimento ES, Beserra NM, Dantas SMC, Castelo LR, Maia AE, Duarte GG, et al. Avaliação do perfil clínico-terapêutico e da resposta à profilaxia dos portadores de hemofilia A e B em um centro de referência no Ceará. *J Health Biol Sci*. 2022; 10(1):1-6.