

Ana Claudia Guersoni

Perfil da hemofilia no estado de São Paulo - Brasil

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a Olinda do
Carmo Luiz

São Paulo

2021

Ana Claudia Guersoni

Perfil da hemofilia no estado de São Paulo - Brasil

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Olinda do
Carmo Luiz

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guersoni, Ana Cláudia
Perfil da hemofilia no estado de São Paulo -
Brasil / Ana Cláudia Guersoni. -- São Paulo, 2021.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientadora: Olinda do Carmo Luiz.

Descritores: 1.Hemofilia A 2.Hemofilia B
3.Sistema de registros 4.Tratamento da hemofilia
5.Fator VIII 6.Fator IX 7.Profilaxia 8.Mortalidade

USP/FM/DBD-450/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado, e não mediram esforços para me darem uma boa educação. Aos meus irmãos e ao meu filho, que sempre me apoiaram incentivando as minhas escolhas, por mais desafiadoras que fossem, com exemplos de fé acima de tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a oportunidade de ter traçado esta jornada que foi tão desafiadora quanto interessante, movida pela curiosidade por uma simples pergunta relacionada ao programa de Governo desta doença rara que é a Hemofilia.

À Prof.^a Dr.^a Olinda do Carmo Luiz pela paciência, apoio, palavras de incentivo, ideias oportunas, e por sempre estar ao meu lado.

À Prof.^a Dr.^a Evelinda Marramon Trindade, pelas ideias inovadoras com sua experiência na área de Avaliação em Tecnologia, que me guiou na Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo na obtenção de tantos dados interessantes.

À Dr.^a Silvany Lemes Cruvinel Portas e à Dr.^a Mônica Aparecida Marcondes Cecílio, da Diretoria Técnica de Saúde, pelo fornecimento dos dados das internações hospitalares.

Ao Dr. Sérgio Swain Müller e à Sr.^a Luciene Figueiredo, da Coordenadoria de Ciências Tecnologias e Insumos Estratégicos da Saúde da Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo, pela concessão dos dados da webcoagulopatias.

À Prof.^a Dr.^a Paula Vilaça, pelos seus ensinamentos em hemofilia e pelo suporte nos detalhes referentes aos cuidados com estes pacientes.

À Sra Miriam Regina de Souza, pelo suporte de tantas formas, mas principalmente técnico, na coleta e formatação dos dados, principalmente os de mortalidade.

A todos os meus amigos e colegas de trabalho que me acolheram e ajudaram de tantas formas para que eu pudesse concluir este Doutorado.

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1. Políticas de enfrentamento da Hemofilia no Brasil	17
1.2 Tratamento e Profilaxia	24
1.3 A Hemofilia no Mundo	25
1.3.1 Hemofilia em países Europeus.....	27
1.3.2 Hemofilia nos Estados Unidos.....	28
1.3.3 Hemofilia na Holanda.....	31
1.3.4 Hemofilia no Reino Unido.....	34
1.3.5 Hemofilia na Itália.....	35
1.3.6 Hemofilia na África do Sul.....	36
1.3.7 Hemofilia nos Países asiáticos.....	37
1.3.8 Hemofilia na Coreia do Sul.....	38
1.3.9 Hemofilia na Austrália.....	39
1.3.10 Hemofilia no Canadá.....	41
1.3.11 Hemofilia na Suíça.....	41
1.3.12 Hemofilia na Áustria.....	42
1.3.13 Hemofilia no Brasil.....	43
2 JUSTIFICATIVA	46
3. OBJETIVOS	47
4 METODOLOGIA E ESTATÍSTICA	48
4.1 Bases de dados	48
4.1.1 HEMOREDE (webcoagulopatias)	48
4.1.2- Internação Hospitalar.....	48
4.1.3 Mortalidade.....	48
4.2 Metodologia de montagem da série histórica	49
4.2.1 Webcoagulopatias.....	49
4.2.2 Internações.....	50
4.2.3 Mortalidade.....	51
4.3 Análise Estatística	52
4.3.1 Hospitalizações.....	52
4.3.2 Mortalidade.....	52
5 RESULTADOS	53
5.1 Caracterização dos pacientes cadastrados na webcoagulopatia	53
5.2 Internações hospitalares	54
5.3 Mortalidade	76
6. DISCUSSÃO	82
CONCLUSÕES	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
ANEXOS	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por ano de cadastro na webcoagulopatias de 2009 a 2018 referente aos registros no Estado de São Paulo	53
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes referente ao tipo de Hemofilia A ou B entre os pacientes na webcoagulopatias no período de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo	54
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente ao sexo	
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes cadastrados na webcoagulopatias por faixas etárias, acompanhados no período de 2009 a 2018, no Estado de São Paulo	54
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, por tipos de tratamento	55
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por ao grau de escolaridade	56
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por ao estado civil	56
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por gravidade da hemofilia	57
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a vacinação para Hepatite A	57
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a vacinação para Hepatite B	58
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a sorologia para HIV	58
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente à resposta a vacina de hepatite B	58
Tabela 13 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente ao perfil de cronicidade ao vírus da hepatite B	59
Tabela 14 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, de acordo com as complicações osteoarticulares	59
Tabela 15 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo referente ao número de articulações comprometidas	60
Tabela 16 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo referente ao tipo de comprometimento osteo articular	60
Tabela 17 - Internações hospitalares dos pacientes hemofílicos entre 2004 e 2018 no Estados de São Paulo	65

Tabela 20 - Diagnósticos dos pacientes hemofílicos internados segundo idade, número de AIHs e média de permanência no período de 2004 a 2011 – Estado de São Paulo	68
Tabela 21 - Procedimentos realizados nos pacientes hemofílicos durante a internação segundo Idade média de permanência no período de 2004 a 2011 – Estado de São Paulo	69
Tabela 22 - Diagnósticos das Internações hospitalares (AIHs) dos pacientes hemofílicos segundo (Idade, Dias de permanência (Média ± dp) no período de 2012 a 2018 – Estado de São Paulo	71
Tabela 23 - Procedimentos realizados nos pacientes hemofílicos segundo idade e média de permanência no período de 2012 a 2018 – Estado de São Paulo	73
Tabela 24 - Diagnóstico dos pacientes hemofílicos durante internação segundo tipo de profilaxia e situação do cadastro na Webcoagulopatia no período de 2012 a 2018 no Estado de São Paulo	75
Tabela 25 - Comparação das internações entre os 2 períodos estudados (2004 a 2011 e 2012 a 2018) quanto ao número de internações, dias de permanência, média de idade, principais causas de internação, e procedimentos realizados	76
Tabela 26 - Dados Sociodemográficas dos pacientes hemofílicos que foram a óbito nos anos de 2004 e 2018 no Estado de São Paulo	77
Tabela 27 - Distribuição de óbitos de hemofílicos por ano e faixa etária no Período de 2004 a 2018 no Estado de São Paulo	78
Tabela 28 - Distribuição de óbitos segundo tipo de causa da DO onde constou hemofilia e ano e CID – Causa Básica e Linhas	80
Tabela 29 - Causas intermediárias de óbitos em pacientes que faleceram como causa básica hemofilia no período 2004 a 2018 no estado de São Paulo	81

LISTA DE QUADROS

Gráfico 1 - Registro da infusão de fator VIII no período de 2009 a 2018	61
Gráfico 2 - Registro da infusão de fator VIII recombinante no período de 2013 a 2018	62
Gráfico 3 - Registro da infusão de fator VIII contendo fator de von Willebrand para Imunotolerância a partir da 1ª dose no período de 2009 a 2018	63
Gráfico 4 - Registro da infusão de fator IX no período de 2009 a 2018	64
Gráfico 5 - Razão de mortalidade padronizada por Hemofilia Estado de São Paulo 2004	79

RESUMO

Guersoni AC. *Perfil da hemofilia no estado de São Paulo - Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Esta tese apresenta pela primeira vez o perfil dos hemofílicos no estado de São Paulo, abrangendo dados de registros ambulatoriais, de internações hospitalares e do sistema de informação sobre mortalidade, no período de 2004 a 2018. As bases utilizadas foram os dados dos pacientes cadastrados no sistema webcoagulopatias, para o período de 2009 a 2018; os dados referentes às internações, foram extraídas das AIHs para o período de 2004 a 2018 e de mortalidade do Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM – DATASUS (Ministério da Saúde - MS), para o período de 2004 a 2018. O programa de registro dos pacientes com coagulopatias – hemovida webcoagulopatias, foi iniciado em 2009 em todo o Brasil. No estado de São Paulo, foram cadastrados no período de 2009 a 2018 o total de 2724 pacientes hemofílicos em acompanhamento nos Centros de tratamento de hemofilia deste estado, sendo 82,4% com hemofilia A e 17,6% com hemofilia B. Participam do programa de profilaxia primária ou secundária de longa duração 88,9%, e 3,7% evoluíram com inibidores; 37,2% são graves, 20,1% moderados e 17,9% apresentam a forma leve da doença. O comprometimento osteoarticular foi relatado em 35,9% do grupo registrado. O uso de fatores de coagulação foi gradativo, a partir do programa do governo em 2012. De 2009 a 2018, foram internados 1421 hemofílicos, com 5,3 AIHs por paciente com duração média de 6 dias e idade média de 29 anos. Comparados os períodos pré profilaxia (2004 a 2011) e pós profilaxia (2012 a 2018) os resultados mostram no pré, 63% dos CIDs por doenças do sangue (com 2841 internações), e em 58% os procedimentos realizados para tratamento clínico em hematologia, relacionados a uso de fatores de coagulação; no pós, 55% internados por CID de doenças do sangue, e 46% para procedimentos relacionados a tratamento clínico em hematologia. Quanto a cirurgias osteoarticulares no pré a faixa etária foi na idade de 35,2± 20,9 anos e no pós 45,1± 22 anos, demonstrando uma maior sobrevida destes pacientes mesmo com comprometimento articular. Dos internados, 37% não são registrados na webcoagulopatias e o CID em quase 30% por traumatismo e em 22% por doenças do sangue. Foi verificado um aumento significativo na mortalidade quanto a faixa etária dos pacientes do ano de 2004 para o ano de 2018, visto que em 2004 a maior prevalência (33%) dos óbitos ocorreu na faixa dos 30 a 39 anos e em 2018, essa faixa etária aumentou para 60 anos ou mais, em mais de 50% dos pacientes estudados. Quanto à distribuição dos óbitos por faixa etária, em 41,61% possuíam de 40 a 59 anos. As taxas de mortalidade padronizadas foram em 2004 de 2,94 e em 2018 de 1,24 e dos 70 pacientes que faleceram como causa básica a hemofilia, e em 15,5% a mortalidade ocorreu por hemorragia intracraniana. O programa de governo pode ter influenciado a mortalidade, pelo tratamento domiciliar. É necessário se instituir uma forma de vigilância aos hemofílicos, relatando ao programa o acompanhamento de suas internações hospitalares e notificando a mortalidade, numa articulação dos serviços do SUS, buscando o atendimento integral.

Descrições: Hemofilia A; Hemofilia B; Sistema de registros; Tratamento da hemofilia; Fator VIII; Fator IX; Profilaxia; Mortalidade.

ABSTRACT

Guersoni AC. *Profile of hemophilia in the state of São Paulo - Brazil* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

For the first time, the profile of patients with hemophilia was analyzed in São Paulo state, including data from outpatient records, data from hospital admissions and the information system on mortality, from 2004 to 2018. The databases used were from patients registered in the Hemovida *Web* Coagulopatias system, from 2009 to 2018; hospitalization data were extracted from the AIHs from 2004 to 2018 and mortality were extracted from the Mortality Information System - SIM - DATASUS (Ministry of Health). The Hemovida *Web*coagulopatias started in 2009 throughout Brazil. In São Paulo, from 2009 to 2018, a total of 2724 hemophilia patients were registered in the blood centers of this state, 82.4% with hemophilia A and 17.6% with hemophilia B. Eighty eight percent participated in the long-term primary or secondary prophylaxis program, and 3.7% evolved with inhibitors; 37.2% are severe, 20.1% moderate and 17.9% have the mild form of the disease. Osteoarticular involvement was reported in 35.9% of the registered group. The use of clotting factors was gradual, since the government program was implemented in 2012. From 2009 to 2018, 1421 hemophilic patients hospitalized, with 5.3 AIHs per patient with an average duration of 6 days and average age of 29 years. Comparing the pre-prophylaxis (2004 to 2011) and post-prophylaxis (2012 to 2018) periods, the results shown that in the pre, 63% of ICDs was due to blood diseases (with 2841 admissions), and 58% of the procedures performed for clinical treatment in hematology, related to the use of clotting factors. In the post, 55% were hospitalized for blood diseases ICD, and 46% for procedures related to clinical treatment in hematology. Regarding osteoarticular surgeries in the pre prophylaxis, it was performed at 35.2±20.9 years old patients and in the post prophylaxis it was at 45.1+22 years old, demonstrating a longer survival of these patients even with joint involvement. Of those admitted, 37% have not been registered in the Hemovida *Web* Coagulopatias, for them, the ICD in those hospitalizations were almost 30% for trauma and 22% for blood diseases. There was a significant increase in the age group of patients mortality from 2004 to 2018, since in 2004 the highest prevalence (33%) of deaths occurred in the 30-39 age group and in 2018 the deceased age group increased to 60 years or more in more than 50% of the patients studied. Related the distribution of deaths by age group, 41.61% were aged between 40 and 59 years. Standardized mortality rates were 2.94 in 2004 and 1.24 in 2018, where there were 70 patients who died from hemophilia underlying cause, and 15.5% where the mortality occurred due to intracranial hemorrhage. The government program could have influenced mortality, due to home treatment. It is necessary to report to the program when hemophilic patients are hospitalized or die, aiming to have a better vigilance and integrating the services from public system – SUS.

Descriptors: Hemophilia A; Hemophilia B; Registries; Hemophilia management; Factor VIII; Factor IX; Prophylaxis; Mortality.

1 INTRODUÇÃO

As coagulopatias são distúrbios do sistema sanguíneo que ocorrem devido à ausência ou deficiência de proteínas de coagulação específicas apresentando, como consequência, a falência na hemostasia, em resposta a uma lesão tecidual (Doherty; Kelley, 2021). Elas se manifestam em diversos locais do corpo, pela ocorrência de eventos hemorrágicos espontâneos ou precipitados por trauma, podendo ser de etiologias hereditária ou adquirida (Pio, 2019). Segundo Doherty e Kelley (2021), entre os distúrbios hemorrágicos hereditários, os três mais comuns são: Hemofilia A (deficiência de fator VIII); Hemofilia B (deficiência de fator IX); e doença de von Willebrand (DvW).

Os sangramentos excessivos anormais foram registrados pela primeira vez há centenas de anos, remetendo a uma condição hemorrágica altamente sugestiva da Hemofilia no século II d.C. Na época, no Talmude Babilônico¹ indica-se que se uma mulher perdeu seus dois primeiros filhos por sangramento excessivo após a circuncisão, está isenta da obrigação de ter o terceiro filho circuncidado (Rosner, 1969). Mais tarde, no século X, o médico árabe Abulcasis, (ou Abu Khasim) descreveu famílias cujos parentes do sexo masculino morreram de sangramento descontrolado após episódios de trauma (*National Hemophilia Foundation - NHF*).

Em 1793, o médico alemão da cidade de Bielefeld Georg Wilhelm Christoph Consbruch descreveu uma doença hemorrágica muito semelhante à Hemofilia, mas a primeira descrição oficial da doença apareceu somente em 1803, quando o médico americano John Conrad Otto referiu um distúrbio hemorrágico hereditário em famílias em que apenas homens haviam sido afetados, e a transmissão ocorrera através de mulheres. Existem, ainda, outros relatos similares no *Salem Gazette*² descrevendo um homem de 19 anos, Isaac Zoll que, como seus cinco irmãos, morreu de exsanguinação (Otto, 1996).

¹ O Talmude, cujo significado é 'estudo', é uma coletânea de livros sagrados judaicos que consiste no primeiro registro escrito das discussões rabínicas que pertencem à lei, ética, costumes e história do judaísmo. Disponível em: <https://www.sefer.com.br/o-que-e-o-talmud/4/>

² O Salem Gazette, Jornal norte americano que serve os moradores de Salem, foi publicado pela primeira vez em 5 de janeiro de 1790. Disponível em: <https://www.genealogybank.com/>

Mais tarde, em 1813, John Hay publicou um artigo no *New England Journal of Medicine* propondo que os homens afetados poderiam passar a característica de um distúrbio de sangramento para suas filhas não afetadas (NFH). A palavra Hemofilia parece ter sido documentada pela primeira vez somente em 1828, pelo médico alemão Johann Lukas Schönlein, e por seu aluno Friedrich Hopff (Hopff, 1828). Segundo, ainda, a NFH, em 1926 o médico finlandês Erik von Willebrand publicou um artigo descrevendo o que chamou de “pseudo Hemofilia”, ou seja, uma doença hemorrágica que afeta homens e mulheres igualmente. Mais tarde, a patologia foi nomeada doença de von Willebrand - DvW. Apenas em 1947, o médico argentino Alfredo Pavlovsky distinguiu os tipos de hemofilia – A e B.

Paralelamente, em relação a outras coagulopatias hereditárias, a deficiência do fator I foi descrita pela primeira vez em 1920, e a deficiência dos fatores II e V foi identificada na década de 1940. Posteriormente, a década de 1950 assistiu a uma explosão de trabalhos sobre deficiências de fatores raros, uma vez que as deficiências de FVII, X, XI e XII haviam sido reconhecidas, sendo que a deficiência de FXIII foi descrita (NFH) em 1960.

A Hemofilia também é referida como ‘Doença Real’ por ter afetado as famílias reais da Inglaterra, Alemanha, Rússia e Espanha, nos séculos XIX e XX. Acredita-se que a rainha Vitória da Inglaterra, que governou de 1837 a 1901, tenha sido portadora da Hemofilia B, ou deficiência de fator IX e que tenha passado o traço para três, de seus nove filhos. Um filho homem morreu de hemorragia depois de uma queda, aos 30 anos de idade, e suas duas filhas mulheres passaram a doença para vários de seus filhos, a qual ainda acometeu membros da família real por três gerações posteriores à rainha (NHF s/d; Rogaev, 2009).

A reconstituição da trajetória histórica da Hemofilia encontra, ainda, subsídios no histórico da transfusão de sangue. No início dos anos 1900 não havia como armazenar material, portanto as pessoas com Hemofilia que precisavam de transfusão geralmente recebiam sangue total fresco de um membro da família, e a expectativa de vida de pessoas com a patologia era de

13 anos de idade. Em 1901, o *US Surgeon General's Catalog*³ mencionou, como possíveis tratamentos para a doença: cal; oxigênio inalado; uso de glândula tireoide ou medula óssea; e peróxido de hidrogênio. A primeira apresentação de um tratamento anti-hemofílico pode ser datada de 1911, o médico e cientista escocês Thomas Addis preparou uma fração muito bruta por acidificação do plasma. Mais tarde, em 1916, ele descreveu uma redução do tempo de coagulação do sangue hemofílico após a administração intravenosa de soro humano fresco (Lewis, 1946).

Nesta esteira, em 1926, o *US Surgeon General's Catalog* continha uma seção inteira sobre o uso de transfusões de sangue para substituir os fatores de coagulação ausentes, sendo que os pacientes respondiam rapidamente às infusões de plasma, quando administrados prontamente após terem sofrido sangramento espontâneo das articulações e dos músculos (NHF s/d). Em 1934 o patologista britânico Robert Macfarlane descreveu os efeitos hemostáticos do veneno da Víbora de Russell⁴, quando aplicado localmente após: procedimentos cirúrgicos; extrações dentárias; epistaxe; e hemorragias na ferida de pacientes hemofílicos – aqueles com diátese hemorrágica e em controles saudáveis (Macfarlane, 1934).

Em 1935, uma substância promotora da coagulação proveniente do plasma foi capaz de reduzir o tempo de coagulação de amostras de sangue de hemofílicos para os valores dentro da normalidade quando administrada via intravenosa ou intramuscular (Bendien; Van Creveld, 1935). Na sequência, em 1937, os médicos da Universidade *Harvard* Arthur Patek e Phil Taylor publicaram um artigo descrevendo a globulina ‘anti-hemofilia’ encontrada no plasma. Trata-se de uma proteína que diminuiria o tempo de coagulação nos pacientes, tanto que em 1946 houve a introdução do termo “globulina anti-hemofílica” (Lewis et al., 1946).

³ A maior biblioteca médica da época a Surgeon General's Library, em Washington, DC, foi precursora da National Library of Medicine. Disponível em: <<http://repositorios.questoesemrede.uff.br/repositorios/bitstream/handle/123456789/753/A%20medicina%20e%20sua%20representa%C3%A7%C3%A3o.pdf?sequence=1>>.

⁴ A Víbora de Russell (*Daboia Russelii*) ou víbora serrilhada é uma serpente venenosa da família Viperidae, encontrada apenas na Ásia. Disponível em: <<https://www.cobras.blog.br/vibora-de-russell>>.

No final da década de 1950 e início de 1960 o plasma fresco congelado foi transfundido em pacientes no hospital, no entanto, devido ao fato de que cada bolsa do plasma continha pouco fator de coagulação, grandes volumes tinham que ser administrados, o que incorreu em graves e incapacitantes hemorragias nas articulações de crianças. Em 1960, a expectativa de vida de uma pessoa com Hemofilia grave ainda era menor do que 20 anos de idade (NHF s/d).

Ainda segundo a *National Hemophilia Foundation*, a introdução, em meados da década de 1960, dos concentrados de FVIII derivados do plasma tornou possível a terapia de reposição do fator de coagulação, resultando em uma melhora tanto na qualidade de vida quanto na expectativa de vida dos indivíduos com Hemofilia A (Rosendaal, 1991). Um artigo escrito em 1964, pelo hematologista britânico Robert Macfarlane na revista *Nature*, descreveu o processo de coagulação em detalhes, e a interação dos diferentes fatores na coagulação sanguínea foi denominada “cascata de coagulação”. Na década de 1970 tornaram-se disponíveis concentrados em pó liofilizados contendo fatores VIII e IX, produto que revolucionou os cuidados com a Hemofilia por poder ser armazenado em domicílios, facilitando a medicação dos pacientes (NHF s/d; Schimpf et al., 1987).

Em meados da década de 1980 foi confirmado que o HIV (vírus da imunodeficiência humana) poderia ser transmitido através do sangue e hemoderivados. Na época, aproximadamente metade das pessoas com Hemofilia nos EUA acabou infectada através de produtos sanguíneos contaminados; milhares morreram. O impacto esmagador do HIV na comunidade de distúrbios hemorrágicos continuou sendo sentido nas décadas seguintes (NHF s/d; Schimpf et al., 1989).

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) também foi transmitida através de produtos de fatores de coagulação contaminados, reunidos a partir do sangue de centenas de milhares de doadores. Antes de instituída a testagem do HCV em 1992, estima-se que 44% de todas as pessoas com Hemofilia o haviam contraído. Com o advento de métodos de triagem mais sofisticados e técnicas de purificação, hoje o risco de contrair HCV por meio de produtos de fator é praticamente nulo (NHF s/d).

O tratamento para Hemofilia e outros distúrbios hemorrágicos avançou na década de 1990, quando produtos de fator se tornaram mais seguros, na medida em que métodos de triagem mais rigorosos foram implementados, e começaram a ser utilizados métodos avançados de inativação viral. Além disso, produtos de fatores sintéticos foram fabricados, utilizando-se tecnologias recombinantes. Em 1992 o primeiro produto do fator VIII recombinante foi aprovado pela *Food and Drug Administration* - FDA, agência regulatória dos Estados Unidos e, em 1997, o primeiro produto de fator IX recombinante recebeu a mesma aprovação. Fármacos sintéticos adicionais, como o acetato de desmopressina (DDAVP), também foram introduzidos para tratar a Hemofilia A e WdW nas suas formas leves a moderadas (NHF s/d).

Ainda segundo a *National Hemophilia Foundation*, em 1995, a profilaxia, um regime de tratamento preventivo realizado de 2 a 3 vezes por semana em crianças com Hemofilia, tornou-se mais comum. Desde o seu advento, a maioria das crianças dos países desenvolvidos vive com menor dano ortopédico associado ao sangramento crônico, e com maiores expectativa e qualidade de vida. No entanto, algumas crianças desenvolvem inibidores ou anticorpos para o produto do fator infundido. Em 1997, o desenvolvimento de novo produto terapêutico ofereceu a esses pacientes um produto alternativo para ajudar a interromper os sangramentos e os danos nas articulações.

Observa-se que nas primeiras décadas do século XXI surgem novos produtos recombinantes feitos sem derivados de plasmas humano ou animal, apacando-se riscos de reações alérgicas. Atualmente, novos produtos de longa duração prometem diminuir as taxas de infusão regulares de 2 a 3 vezes por semana, para uma vez por semana ou até quinzenalmente. Em 2017 o FDA anunciou o lançamento de um anticorpo monoclonal bi específico dos fatores IXa e X. O produto reúne os fatores IXa e X, proteínas necessárias para ativar a cascata de coagulação natural e restaurar o processo de coagulação do sangue para doentes com Hemofilia A através de tratamento profilático administrado por via subcutânea uma vez por semana (Rodriguez-Merchan et al., 2018).

Registra-se grande progresso relativo ao desenvolvimento da terapia genética para o tratamento das hemofilias A e B. Os resultados dos ensaios clínicos levaram à primeira terapia genética, atualmente em revisão pelas

autoridades de saúde. Nos últimos anos, várias outras técnicas gênicas com fatores FVIII e FIX têm sido desenvolvidas (Pierce; Iorio, 2018; *BioMarin Pharmaceutical Inc.*) com o objetivo de realizar a correção de genes mutados, abrangendo-se doenças como: fibrose cística; hemofilia; distrofia muscular; anemia falciforme; câncer; e infecções virais como a AIDS.

O DNA recombinante é uma das técnicas mais utilizadas nesta terapia, introduzindo-se o gene de interesse, ou saudável, em um vetor plasmidial, nanoestruturado ou viral, sendo que este último é o mais comum para a realização do procedimento por possuir maior capacidade de introduzir o material genético nas células (Gonçalves et al., 2017). No caso da Hemofilia, esse procedimento ocorre introduzindo-se o gene saudável que produz os fatores VIII ou IX nas células do paciente, que passa a produzir seu próprio fator de coagulação, aliviando-se a necessidade ou reduzindo-se o número de infusões semanais (Linden, 2010; NHF s/d).

1.1. Políticas de enfrentamento da Hemofilia no Brasil

No Brasil, o histórico da hemoterapia se confunde com a história do tratamento para a Hemofilia, tendo como marco a década de 1940, com o Serviço de Transfusão de Sangue no Rio de Janeiro que, além de oferecer assistência, realizava pesquisas científicas. Naquele contexto, em meio à Segunda Guerra Mundial, os avanços científicos e o crescimento da demanda por transfusão de sangue culminaram no I Congresso Nacional de Hemoterapia, o qual lançou as bases para a fundação da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia - SBHH, em 1950, e para a abertura de bancos de sangue privados. Um ano antes havia sido criada a Associação de Doadores Voluntários do Rio de Janeiro, seguida da promulgação da Lei Federal nº 1.075/50, em que a questão passa a ser tratada pelo Governo Federal como iniciativa da doação altruísta (Freitas, 2011).

Em meados dos anos 1960, os bancos de sangue privados eram responsáveis não somente pela coleta de sangue e plasma como também por fornecerem crioprecipitado e plasma fresco congelado para o tratamento de pacientes com hemofilia (Ragni et al., 2009). Importa ressaltar que, até então,

não havia uma política voltada para o setor de doação que estabelecesse regulamentação legal e fiscalização destes locais de doação. Nestes termos, as atividades de hemoterapia não compunham um setor específico no conjunto dos serviços em saúde, sendo que as doações eram anônimas, e o Estado controlava somente os bancos de sangue que funcionavam nos hospitais públicos.

Alguns anos depois, no contexto ditatorial, o governo estabelece a utilização do sangue como parte da segurança nacional, o que culminou, em 1965, na criação da Comissão Nacional de Hemoterapia – CNH, por meio do Decreto Presidencial nº 54.954, estabelecendo-se uma política nacional para o sangue. A ideia era propor uma nova legislação da hemoterapia com base nos seguintes pontos: importância da doação voluntária de sangue; medidas de proteção a doadores e receptores; correção do fornecimento de matéria-prima, inclusive para exportação (Freitas, 2011). Nesse sentido, em 1967 foi estabelecida a obrigatoriedade de registros referentes aos serviços hemoterápicos; além disso, o Ministério da Saúde solicita junto à OMS um consultor para realizar a verificação da ‘situação do sangue’ no país, por meio do Decreto nº 211 de 1967 (Brasil, 1967).

Entre 1964 e 1979 a hemoterapia estava devidamente normatizada pela legislação, no entanto, ainda sem fiscalização, constituindo um sistema desorganizado tanto em relação à qualidade dos serviços como à segurança dos usuários. Este desenho começa a mudar na década de 1980, quando a Reforma Sanitária, a promulgação da Constituição (1988), e a epidemia da AIDS conduzem, inevitavelmente, a novas concepções de saúde e de cuidados necessários ligados à política do sangue.

Na época, no Brasil, cerca de 2% dos casos de AIDS eram transmitidos por transfusão, e mais de 50% dos hemofílicos apresentavam-se infectados, o que trouxe a urgência de novos procedimentos na hemoterapia, como: a doação personalizada, em substituição à anônima; o incremento de métodos de autotransfusão; e a disciplina do uso do sangue, de seus componentes e derivados através da criteriosa avaliação dos riscos, dos benefícios e dos custos (Hamerschlak; Pasternak, 1991).

Neste ponto, destaca-se três marcos do período: (1) O acordo de cooperação entre Brasil e França para aperfeiçoamento técnico e pesquisa (válido no Estado de São Paulo) que resultou no Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados (Pró-Sangue), em vigência até a atualidade⁵; (2) A campanha de doação voluntária realizada pela SBHH que, com o objetivo de obter doação altruísta através do ‘doador de reposição’ (familiares e amigos do paciente), obteve grande êxito passando a ter exclusivamente doadores voluntários, frente à proporção anterior de 80% de doação remunerada; (3) A Constituição Federal de 1988 (Junqueira, et al., 2005).

O Programa Nacional de Sangue e Produtos Sanguíneos (Pró-Sangue) tem como objetivos: organizar uma rede de instituições responsáveis pelo fornecimento e distribuição de sangue e derivados; adotar de forma sistemática a doação voluntária de sangue; e regular a produção de hemoderivados. O programa estabeleceu a existência de Centros de tratamento de hemofilia nas capitais oferecendo serviços-modelo para controle, processamento e distribuição de sangue, além de atuarem como locais de treinamento, pesquisa, diagnóstico e tratamento de pacientes com coagulopatias (Rodriguez-Merchan et al., 2018).

Em decorrência desta medida, em 1988 a Constituição Brasileira vetou qualquer forma de comercialização de sangue e hemoderivados. Merece destaque, aqui, a atuação militante do sociólogo Herbert de Souza e do conhecido cartunista Henrique de Souza, conhecido como ‘Henfil’, irmãos e portadores da hemofilia, infectados pelo vírus HIV através de infusões de crioprecipitado. A campanha “Salve o sangue do povo brasileiro” objetivou mobilizar a sociedade para o fato de que, naquele momento, mais de 60% dos pacientes com hemofilia estavam infectados pelo HIV e pelo vírus da hepatite C.

Até então, havia somente um pequeno centro de fracionamento de plasma no estado do Rio de Janeiro que produzia FVIII concentrado em quantidades que supriam 10% da demanda do país. A maioria dos pacientes com hemofilia A foi tratada com crioprecipitado, enquanto outros receberam concentrados de FVIII, importados por hospitais ou adquiridos via governos estaduais (Ferreira et al.,

⁵ “A Fundação Pró-Sangue é uma instituição pública ligada à Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo e ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a qual mantém estreito laço de cooperação acadêmica e técnico-científica”. Disponível em: <http://www.prosangue.sp.gov.br/artigos/institucional.html>. 2021.

2013). Neste contexto são redigidos os artigos 197 e 199 da Constituição atribuindo ao poder público a regulamentação, a fiscalização, e o controle das ações referentes ao uso de hemoderivados e hemocomponentes, tornando proibida a comercialização de sangue no país (Brasil, 2013). Através da Lei Orgânica nº 8080/90 (Brasil, 1990a) estabelece-se, então, uma fiscalização abrangendo as vigilâncias sanitária e epidemiológica. Ressalta-se que, naquela altura, o Ministério da Saúde foi o órgão federal responsável por desenvolver políticas públicas voltadas às coagulopatias e de se encarregar pela aquisição dos hemoderivados e demais medicamentos voltados ao tratamento dos indivíduos afetados (Barca et. al., 2018).

Na elaboração dessas políticas foi decisiva a adoção de uma metodologia apropriada, pautada por uma dinâmica participativa na elaboração das propostas, englobando diversos órgãos do próprio Ministério da Saúde; gestores do SUS; segmentos diretamente envolvidos com o assunto; e a população em geral, destacando-se a atuação do Conselho Nacional de Saúde – CONAS, instituído pela Lei nº 8.142/90 (Brasil, 1990b).

Na prática, o início da década de 1990 foi marcado pela importação do concentrado de fator VIII na proporção de 10.000 UI por paciente com hemofilia A por ano, enquanto a Federação Mundial de Hemofilia sugeria que pelo menos 20.000 UI seriam necessários para manter a melhor sobrevida dos pacientes (Portal Brasil, 2014). Naquela época, as importações ocorriam de forma irregular, e os critérios de distribuição não eram bem definidos (Villaça et al., 2001).

No nível da direção nacional do Sistema de Saúde, a responsabilidade pela condução desse processo esteve atrelada à Secretaria de Políticas de Saúde, à qual coube identificar e atender as demandas por formulação ou reorientação de políticas voltadas à patologia em pauta⁶. Destarte, cria-se, na década de 1990, o Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias no Brasil carecendo, ainda, de dados de cadastros de pacientes para orientar o processo de aquisição dos hemoderivados solicitados, então, junto aos Centros de

⁶ Também cabe à Secretaria divulgar e operacionalizar a gestão das políticas consideradas estratégicas, além de implementar contínua avaliação visando ao seu sistemático aperfeiçoamento. Paralelamente, deve-se ressaltar que a operacionalização das políticas formuladas exige o desenvolvimento de um processo voltado à elaboração ou reorientação de planos, projetos e atividades, que permitirão consequência prática às políticas. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br>>.

Tratamento de Coagulopatias Hereditárias localizados nas Unidades Federadas (cadastros nominais dos pacientes).

Em 1994 o MS decidiu estabelecer um programa nacional para o tratamento da hemofilia, dando início ao planejamento anual com a compra de 20.000 UI de concentrado de FVIII por paciente, organizando a distribuição de hemoderivados. Cada hemocentro coordenador foi designado para estocar e distribuir os concentrados de FVIII para os Centros de tratamento de Hemofilia, onde os pacientes recebiam o medicamento gratuitamente (Gilbert, 2000).

Em 1998 foi criado um comitê nacional de hemofilia, vinculado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, cuja primeira ação foi enviar um questionário a todos os Centros de tratamento de hemofilia para determinar: o número de casos registrados em cada estado; o perfil clínico e laboratorial desses pacientes; e o número de profissionais de saúde e de laboratórios disponíveis (*Brazilian Health Surveillance Agency - ANVISA, 2000*). Com a análise da primeira investigação foram organizados um banco de dados nacional e uma rede de laboratório de diagnóstico.

Em 2001, as importações de concentrado de FVIII realizadas pelo MS chegaram a 30.000 UI por paciente registrado (Antunes, 2002). Dada a disponibilidade de produtos sanguíneos processados e se considerando o risco permanente de transmissão de doenças infecciosas, o uso de crioprecipitado foi banido como tratamento para a hemofilia no Brasil em 2002 (Lima, 2011). Em janeiro daquele ano a reposição de fator VIII ou IX nos hemofílicos passou a ser realizada “com concentrados de fator obtidos industrialmente”, sendo que o MS passa a fornecer “gratuitamente concentrados de fator VIII e IX para o tratamento de todo e qualquer hemofílico brasileiro”, com base no art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999 (Brasil, 1999, s/n).

Em 2007 uma ação movida por pacientes e hematologistas referente à Atenção aos Pacientes Portadores de Coagulopatias constatou que os mesmos recebiam usualmente: (1) desmopressina (ou DDAVP), para hemofilia A leve; (2) concentrado de fator VIII – de pureza alta, intermediária ou baixa, para pacientes com Hemofilia A; (3) concentrado de fator IX, para pacientes de hemofilia B. Nesta ação foi proposta uma abordagem multiprofissional para que fosse

implantado um registro centralizado dos pacientes e que os mesmos recebessem, de forma mais efetiva, a reposição dos fatores quando apresentassem episódios hemorrágicos (Villaça, 2007).

Nas últimas décadas houve um progresso substancial na implementação de registros para estas patologias em muitos países. No Brasil, desde 2001 a coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do MS gerencia o Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados - SINASAN, com as finalidades de: implementar a Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados (chamada “Lei do Sangue”); garantir autossuficiência do País em hemocomponentes e hemoderivados; harmonizar, em todos os níveis de governo, as ações do Poder Público relacionadas às atenções hemoterápica e hematológica, conforme Decreto nº 3.990, de 30/10/2001 (Brasil, 2001).

Esta política tem a missão de desenvolver ações que promovam a saúde e o acesso da população à atenção hemoterápica e hematológica com segurança e qualidade, alinhadas com os princípios e diretrizes do SUS. Ao longo desta trajetória, diante da necessidade de aprimorar os sistemas de informações sobre pacientes com coagulopatias hereditárias foi criado o sistema informatizado Hemovida *Web Coagulopatias* (Brasil, 2019).

Neste ponto importa destacar que, especialmente na gestão das coagulopatias hereditárias, os registros clínicos nacionais constituem uma ferramenta cada vez mais importante para orientar as políticas públicas de saúde. Eles podem fornecer uma visão das necessidades dos pacientes tendo, assim, ampla aplicação: no planejamento dos cuidados; no monitoramento do uso eficaz de recursos; nos resultados de saúde; e na implementação da vigilância – por isso a importância de sua constante estruturação e atualização (Dolan et al., 2014). Desta forma, manter um registro atualizado de pacientes com hemofilia é essencial para documentar a epidemiologia e a história natural da doença, planejar pesquisas, administrar programas de tratamento, e avaliar o uso efetivo de gastos, especialmente quando uma quantidade substancial de recursos públicos é direcionada ao tratamento (Brazil, 2007; Stonebraker et al., 2010).

Nesse sentido, o guia de Diretrizes da *World Federation of Hemophilia* - WFH (2020) deixa claro a necessidade de haver uma coordenação nacional

voltada ao fornecimento dos cuidados para hemofilia e um programa coordenado, realizado por uma agência, integrado ao sistema de saúde existente, a fim de melhorar os resultados para os pacientes hemofílicos. Além disso, os registros dos pacientes ajudam a avançar no entendimento das variações no tratamento da doença e descrevem padrões para os cuidados – incluindo adequação e disparidades na entrega e qualidade do atendimento –, além de indicarem fatores que influenciam prognóstico e qualidade de vida, fornecendo evidências sobre utilização de recursos.

Destaca-se, em relação aos custos, que os exames laboratoriais incluem para pacientes com hemofilia: grupo sanguíneo ABO e status Rh; estado de vacinação para Hepatites A e B; testes sorológicos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrófico T humano (HTLV), hepatite B e C. Se alguma dessas doenças for confirmada, são coletadas informações sobre o tratamento. No módulo de tratamento são registrados: uso de fator de coagulação por tipo, dados de infusão e quantidade (em unidades internacionais ou outra unidade), lote, motivo de uso (cirurgia, trauma, sangramento, tipo de sangramento) e categoria de uso (se tratamento domiciliar, profilaxia, episódico, uso hospitalar, indução de tolerância imunológica). Este módulo inclui uma ferramenta para controle de estoque, uso e distribuição dos fatores de coagulação, que está vinculada ao sistema de estoque (WFH, 2020).

Ao se avaliar a prevalência destas patologias e o uso médio de produtos por doença e gravidade é possível, portanto, estimar orçamento e quantidade de fatores de coagulação necessárias bem como obter informações em tempo real sobre o registro de novas pessoas com hemofilia, verificando gravidade e localização dos pacientes com inibidores. Além disso, permite-se a implementação de profilaxia e indução de imunotolerância ou tolerância imunológica - ITI. Registra-se que após a implementação do sistema referido houve um incremento de 90,8% no diagnóstico de coagulopatias em um período de 07 anos, o que coloca o Brasil como o país com terceira maior população mundial de pacientes com hemofilia. Nesse sentido, o sistema Hemovida Web Coagulopatias auxiliou na coleta dos dados que serviram de base para o planejamento e a implementação da terapia domiciliar, da profilaxia e da prevenção de ITI.

1.2-Tratamento e Profilaxia

A profilaxia pode ser classificada em: primária; secundária; e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) e, no caso da Hemofilia, o tratamento de profilaxia consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação, com a finalidade de manter os níveis de fator suficientemente elevados, mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos (Anexo 1). Além disso, existe disponível o tratamento sob demanda ou episódico, em que o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. No entanto, a reposição do fator nas Hemofilias A e B depende do quadro clínico (vide anexo I).

A eficiência do tratamento do episódio hemorrágico em pacientes com Hemofilia depende da reposição imediata do fator deficiente, o que abrevia o sangramento e a extensão dos danos tecidual e articular. Para que seja possível a reposição imediata, são necessárias a pronta identificação da hemorragia e a acessibilidade à infusão do concentrado de fator. Além disso, sabe-se que a precocidade da terapia de reposição reduz a quantidade necessária de fator.

A profilaxia primária foi implementada em 2011 e é caracterizada pela reposição regular contínua, que deve ter início antes da alteração osteocondral, em idade até 03 anos (Brasil, 2015). A profilaxia primária é a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia – FMH (WFH), e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma das principais medidas disponíveis para garantir as integridades física, psíquica e social dos pacientes. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com Hemofilia grave (Srivastava et al., 2020).

Dando continuidade ao tratamento profilático, em 2012 a dose domiciliar para pacientes com hemofilias A e B foi ampliada, bem como o tratamento profilático em hemofilia grave (Brasil, 2012). No ano seguinte, foi ampliada a faixa etária para uso do Fator VIII recombinante para o tratamento da Hemofilia A no Programa de Coagulopatias do MS (Brasil, 2013). O Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e de Inibidor foi

aprovado (Brasil, 2014) e, no mesmo ano, aprovou-se também o “Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave (Brasil, 2021). Em março de 2020, a *World Federation of Hemophilia* - WFH publicou um documento com o título “Orientações a respeito do Coronavírus para pessoas com Hemofilia”, (*World Federation of Hemophilia*, 2020).

Importa destacar novamente que as ações para o tratamento da Hemofilia no Brasil foram alavancadas pelo aperfeiçoamento dos registros dos pacientes, o qual permitiu: a disponibilização os dados sociodemográficos e clínicos; o tratamento; a vigilância epidemiológica das infecções; a presença de inibidor; e a detecção de possíveis reações adversas ao tratamento (Brasil, 2013; Barca et al., 2018). Nestes termos, o atual “Sistema Hemovida *Web* Coagulopatias” permite: a comparação dos dados obtidos no país com modelos internacionais semelhantes; apresenta o panorama da adesão pelas Unidades Federadas; e indica o potencial de uso das informações, bem como as perspectivas para seu aprimoramento (Rezende et al., 2017).

Avaliando o horizonte de abordagem das terapias vigentes proporcionadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS, vale ressaltar que o tratamento das coagulopatias hereditárias englobando hemofilias A e B já foi considerado o segundo maior gasto do MS, inferior somente ao programa de tratamento para AIDS (IPEA, 2005-2009). No entanto, a população de pacientes com coagulopatias hereditárias no país cresceu exponencialmente em quase 200% entre 2002 e 2018, de 7.626 para 26.704 pessoas. Este aumento foi resultado da visibilização da doença gerada pelas políticas que se concentraram em ações de diagnóstico, na produção de documentos de orientação, e no ensino dos princípios do tratamento para este segmento de pacientes (Rezende, 2019).

1.3 A Hemofilia no Mundo

As escassas pesquisas epidemiológicas sobre Hemofilia relatam, em geral, incidência, prevalência, mortalidade e, muitas vezes, dados sobre custos – informações analisadas de forma heterogênea, de acordo com o país avaliado. Apesar do progresso tecnológico, em estudos publicados entre 1985 e 2007 a

mortalidade de pacientes com Hemofilia ainda foi considerada maior do que a da população geral masculina em diferentes países, como Estados Unidos (Eyster et al., 1980), Holanda (Van der Plug I et al., 2006), e Reino Unido (Darb et al., 2007).

Nesse sentido, a revisão sistemática publicada por Hay (et al., 2021) sobre a mortalidade na população de hemofílicos A reforça ser crucial a existência de estudos que reúnam e publiquem dados de registro, a fim de referir expectativa de vida e causa de morte de pacientes possibilitando-se, assim, a identificação de lacunas nas informações. Pessoas de todos os grupos raciais e étnicos estão sujeitas à doença, cuja prevalência aumenta em populações nas quais existem níveis mais elevados de consanguinidade (Kurth et al., 1999; Doherty; Kelley, 2021).

As informações sobre a prevalência de hemofilia no mundo nem sempre são consensuais. Segundo Stonebraker (et. al., 2020), em pesquisa realizada em 125 países no ano de 2018 foram identificadas 210.454 pessoas com a doença, das quais 173.711 apresentaram o tipo A; 34.289, tipo B; e 2.454, tipo desconhecido. O estudo também encontrou 78.547 casos da DvW, e 48.640 pessoas com outros distúrbios hemorrágicos. Em artigo de revisão publicado por Hirayama (et al., 2019), baseado em dados coletados previamente em pesquisa em Centros de tratamento de hemofilia de todo o mundo, a prevalência de Hemofilia A varia de 1 / 10.000 a 1 / 20.000 indivíduos, e a prevalência de hemofilia B é de 1 / 30.000 a 1 / 50.000, com uma frequência estimada de 1 em cada 10.000 nascimentos.

De acordo com os dados divulgados por *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC⁷ em 2020 a Hemofilia A, ou clássica, pôde ser considerada a coagulopatia congênita mais comum, ocorrendo em cerca de 1 em cada 5.000 nascimentos do sexo masculino. Segundo, ainda o CDC (2020), dados coletados nos Centros de tratamento de hemofilia situados nos EUA mostram que cerca de 20.000 a 33.000 homens apresentavam a patologia em 2020. Quanto à Hemofilia B, também denominada doença de *Christmas*⁸, estima-se que afete 1 em 30.000

⁷ Agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, adjacente ao campus da Emory University, em Atlanta.

⁸ Em homenagem a Stephen Christmas, o primeiro paciente descrito com esta doença.

homens sendo que, em cerca da metade das pessoas, se manifesta de forma grave⁹.

De acordo com o WFH (2018) estima-se que, no mundo, a Hemofilia A seja responsável por 80% a 85% de todos os casos. A prevalência estimada é de 17,1 casos por 100.000 homens para todas as gravidades (6,0 casos para Hemofilia A grave). A ocorrência ao nascimento é de 24,6 casos por 100.000 homens para todas as gravidades (9,5 casos para Hemofilia A grave) dentre os 173.711 casos de Hemofilia A, 89% dizem respeito ao sexo masculino, 3% ao sexo feminino, e em 6% o sexo é desconhecido.

Quanto à Hemofilia B foi relatado que a incidência no sexo masculino é de 5 a 6 vezes menos comum que a Hemofilia A. Estima-se que Hemofilia B seja responsável por 15%-20% de todos os casos. A prevalência estimada no mundo é de 3,8 casos por 100.000 homens. O número estimado ao nascimento é de 5,0 casos por 100.000 homens de Hemofilia B (1,5 casos para Hemofilia B grave).

1.3.1 Hemofilia em países Europeus

Estudo realizado em cinco países europeus, entre eles França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido, avaliou o custo do tratamento das hemofilias A e B graves sobre 1.285 pacientes adultos. Quinhentos e cinquenta e dois pacientes (43% da amostra) forneceram informações sobre custos indiretos e qualidade de vida relacionada à saúde por meio de formulário de autoavaliação (O'Hara et al., 2018).

Em análise sobre o ônus econômico da doença o estudo demonstrou que os custos totais de 1 ano de tratamento da hemofilia grave para os cinco países foram estimados em 1,55 bilhões de euros (valores de 2014), com custos por país variando de 93,8 milhões de euros na Espanha a 700,6 milhões de euros na Alemanha. Os custos anuais por paciente na amostra agrupada foram estimados em EUR 199.541, variando de EUR 129.365 no Reino Unido a EUR

⁹ A doença de von Willebrand que, segundo Kurth (et. al. 1999), afeta aproximadamente 1% da população em geral, apresenta traço autossômico dominante sem predileção por sexo, no entanto, as mulheres são mais propensas a exibirem sintomas, devido ao aumento do sangramento durante a menstruação (Edlund, 2001).

319.024 na Alemanha Os custos diretos foram estimados em 1,38 bilhões de euros, representando aproximadamente 97% dos custos totais e média de EUR 193.363 por ano.

Os gastos com medicamentos constituem a grande maioria (97,9%) dos custos diretos, um padrão encontrado em todos os cinco países (variação de 95,3–99,4%). Os custos indiretos totais para os cinco países foram estimados em 43,3 milhões de euros, com uma média de 6.075 euros por paciente em toda a amostra agrupada. Como esperado, o consumo de terapia de reposição de fator de coagulação representou a grande maioria dos custos (até 99%). Os custos indiretos são gerados pela perda de trabalho do paciente e do cuidador.

Os resultados do estudo CHES refletem achados de pesquisas anteriores, sugerindo que os custos da terapia de reposição de fator representam a grande maioria dos encargos de hemofilia grave. Por outro lado, a importância do impacto indireto da hemofilia no paciente e na família não deve ser negligenciada. O estudo destaca os benefícios das metodologias de estudo observacional em capturar e descrever uma “fotografia” das informações dos pacientes com doenças raras.

1.3.2 Hemofilia nos Estados Unidos

Em uma publicação na Pensilvânia, Eyster (et al., 1980) realiza análise epidemiológica sobre dados relacionados ao programa da hemofilia no período de 1973-1978 e verifica a prevalência de 1:10.000 homens, sendo que a deficiência de fator VIII é cinco vezes mais frequente que a deficiência de fator IX, 34% dos pacientes não têm parentes afetados com a doença. A idade média era de 23 anos e 50% dos pacientes têm menos de 20 anos.

Segundo o estudo, aproximadamente um terço dos pacientes com deficiência de fator VIII e um quarto com deficiência do fator IX apresentam níveis de fator inferiores a 0,01 ml / ml, ou seja, em torno de 30% dos portadores de hemofilia A, e 25% dos portadores de B, se manifestaram com a forma grave da doença. Porém, com base nos critérios clínicos, 55% daqueles com deficiência de fator VIII são graves comparados aos 45% daqueles com deficiência de fator IX.

Os pacientes com deficiência de fator VIII foram tratados, em média, 18 vezes por ano em comparação com dez vezes por ano para pacientes com deficiência de fator IX. Neste cenário, hemartroses representam 70% das causas de episódios hemorrágicos tratados e 40% das causas de uso de concentrado. Pacientes em terapia domiciliar utilizam uma média de 45.950 unidades do fator VIII por ano, a um custo de U\$170 por paciente, e seu uso representa 60% do uso total de fator VIII, o que equivale à quantidade de 1,7 milhões de unidades. Da população estudada, em torno de 7,5% evoluíram com formação de inibidores.

Os autores ainda informam que, quanto à ausência na escola ou trabalho, os pacientes perdem menos de cinco dias por ano devido a sangramentos. Portanto, vale ressaltar que a taxa de hospitalização por sangramento foi, em média, apenas dois a três dias por ano por paciente. As reações adversas imediatas à terapia foram infrequentes e a contaminação por hepatite B apresentou uma persistência de 5%, sendo que a taxa de mortalidade foi de 0,04% ao ano, com metade das mortes relacionadas à hemofilia.

Na publicação de Soucie (1998) fica claro que, embora pessoas com hemofilia tenham um risco aumentado de morte, não há estudos sobre a fonte dos cuidados médicos e outras características para associações com mortalidade. Para determinar as taxas e identificar causas de morte e preditores de mortalidade foi estudada uma coorte composta por todos os homens hemofílicos identificados por um sistema de vigilância de seis estados nos Estados Unidos.

O Sistema de Vigilância da hemofilia é um projeto cooperativo entre *Centers for Disease Control and Prevention* e os departamentos de saúde do Colorado, Geórgia, Louisiana, Massachusetts, Nova York, e Oklahoma, projetado para identificar e coletar informações demográficas e de saúde de todas as pessoas com hemofilia que residem nesses estados. Os métodos de busca de casos incluem: uso de listas obtidas de médicos; laboratórios clínicos; hospitais; Centros de tratamento de hemofilia; e outras fontes, e permitem a identificação de praticamente todos os pacientes portadores de hemofilia residentes nestes estados (Souce et al., 2000).

Os fatores analisados incluíram: idade; raça; estado; residência; tipo de

seguro de saúde; fonte de cuidados médicos; tipo / gravidade da hemofilia; presença de inibidor; doença hepática; infecção por HIV; e AIDS. Um total de 2.950 sujeitos foram seguidos por uma média de 2,6 anos. Sua idade mediana foi 22 anos e 73% eram brancos; 79% tinham hemofilia A; 42% tinham doença grave; e 67% já haviam visitado um hemocentro. Durante 7.575 pessoas-ano (PAs) de observação, 236 pessoas morreram, uma taxa de mortalidade ajustada por idade de 40,4 mortes / 1000 PAs e 65% das mortes apresentaram HIV relacionado.

Além da idade, fatores independentemente associados ao aumento do risco de morte (risco relativo, valor P) foram os seguintes: AIDS (33,5; <0,001); Infecção pelo HIV (4,7, <0,001); doença hepática (2,4, <0,001); e Medicare / Medicaid seguro (1,4 / 01). As pessoas que receberam cuidados em algum hemocentro tiveram risco de morte significativamente reduzido (0,6 / 0,002). Embora a infecção por HIV e a presença de doença hepática grave permanecem fortes preditores de mortalidade, a sobrevivência é significativamente maior entre os hemofílicos que recebem cuidados médicos nos Centros de controle de Hemofilia.

Vários estudos nos Estados Unidos mostraram que as taxas de hospitalização relacionadas a sangramento são mais comuns em pacientes com hemofilia A que não estão em tratamento profilático ou que tenham desenvolvido inibidores; 48% com inibidores foram relatados como tendo sido hospitalizados no período anterior 12 meses em comparação com 18% -20% sem inibidores, P = 0,001 (Zou et al., 2015).

Neste estudo, a utilização anual de recursos da saúde e o número de eventos hemorrágicos foram ainda comparados entre os pacientes com hemofilia grave que recebiam profilaxia com fator de coagulação comparados com os que faziam somente sob demanda. O número de visitas ao pronto-socorro foi em média de 0,4 (DP = 0,9) para o grupo em profilaxia em comparação com 1,0 (DP = 1,8) para pacientes que recebem tratamento sob demanda (p = 0,0127). Quatorze pacientes (16,3%) em profilaxia vs 12 pacientes (23,5%) em tratamento sob demanda foram hospitalizados. Entre aqueles que foram hospitalizados, o número médio de dias de hospital por paciente-ano foi de 3,9 dias para pacientes tratados profilaticamente e 7,8 dias para aqueles em

tratamento sob demanda ($p = 0,0895$). O número anual de episódios hemorrágicos para aqueles que estavam em profilaxia, foi metade do número do que aqueles que infundiam sob demanda (9,4 vs 19,6, $p > 0.0001$).

1.3.3 Hemofilia na Holanda

Plug I (et al., 2016) estudaram a mortalidade, as causas da morte e a expectativa de vida de pacientes com hemofilia entre 1992 e 2001 na Holanda. Os achados foram comparados com as coortes anteriores, realizadas em pesquisas iniciadas em 1972. Desde 1985 já estavam disponíveis no país produtos mais seguros em relação à contaminação pelo HIV e, desde 1992, os produtos são seguros contra o vírus da hepatite C. Atualmente, a complicação mais frequente do tratamento dos hemofílicos pelos fatores de coagulação é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra FVIII ou IX.

Em junho de 1992 foram enviados questionários a todos os pacientes que constassem na lista da Sociedade de Hemofilia da Holanda, nos centros de tratamento de hemofilia, ou ainda nas listas de correspondência atualizadas de pesquisas anteriores, em 1972, 1978, e 1985. Para este estudo, 1.292 pacientes (93% do total da população de hemofílicos da Holanda, $n=1389$) receberam um questionário respondido por 967 (75% dos pacientes). No total, 70% de toda a população de hemofílicos do país participou. O *status* vital no final da data do estudo era determinado pela resposta à pesquisa de 2001, a partir do médico assistente ou de cadastros municipais de população. Dos pacientes que morreram durante o acompanhamento, as datas de morte foram obtidas de registros municipais e dos médicos.

Entre 1992 e 2001, o número total de pacientes-anos de acompanhamento foi de 8.868 (média de 8,6 e variação de 0-9 anos), 94 pacientes morreram, e dois perderam o acompanhamento. De todos os 967 pacientes na coorte, 796 (87%) tinham hemofilia A, e 125 (13%) tinham hemofilia B, sendo que: 386 (39%) pacientes tinham hemofilia grave; 167 (17%) pacientes tinham hemofilia moderada; e 414 (43%) tinham hemofilia leve. A média de idade foi de 32 anos (variação de 0-82); 50 (5%) pacientes relataram ter anticorpos

inibitórios contra o fator de coagulação; e 53 pacientes (6%) eram HIV-positivos. A média de idade no óbito foi de 52 anos de idade (14 a 83 anos).

O número esperado de mortes durante esse mesmo período era de 39. O SMR foi de 2,3 (IC 1,9–2,8), indicando que a taxa de mortalidade geral de pacientes com hemofilia era duas vezes maior do que na população masculina em geral. Em pacientes com hemofilia grave, a mortalidade foi cinco vezes maior do que o esperado, [SMR 5,1 (CI 3,8-6,8)].

Em comparação com a população masculina holandesa, a incidência de morte por hemorragia intracraniana é maior em pacientes com hemofilia: 0,1 por 1000 pessoas-ano, e 0,5 por 1000 pessoas-ano (5/8868 pessoas-ano), respectivamente. Foi relatada morte por neoplasia maligna (incluindo carcinoma hepatocelular) em 22% dos pacientes. Embora a porcentagem de pacientes com hemofilia leve que morreram como resultado de doenças malignas tenha aumentado, em comparação com a população masculina holandesa, em 41% contra 31%, a mortalidade geral de doenças malignas diminuiu em 19% contra 31%.

A morte devido a doenças do sistema circulatório – incluindo doença isquêmica do coração, e a doença cerebrovascular – foi menor em pacientes com hemofilia, do que na população masculina holandesa, sendo 17% e 28%, respectivamente. O infarto do miocárdio (n= 4) e a parada cardíaca (n= 3) foram as cardiopatias isquêmicas mais prevalentes. A causa da morte permaneceu desconhecida em dois pacientes.

Em 20% (n = 20) dos pacientes que foram a óbito, a presença de inibidor foi relatada no momento da morte. Nesses pacientes, AIDS (n= 11) ou carcinoma (n= 4) foram as principais causas de morte. Hemorragia ou mortes relacionadas à hemorragia foram relatadas em três pacientes (incluindo-se “morte cerebral”). A proporção de pacientes que morreram de AIDS permaneceu constante durante os dois últimos períodos de acompanhamento.

A morte devido à hepatite C, em comparação com o período entre 1985 e 1992, aumentou 11% vs. 22%. Nenhuma morte por AIDS ou hepatite C foi relatada no primeiro período de acompanhamento (1972 a 1985). A ocorrência de doença vascular cerebral foi menor do que entre 1986 e 1992, quando foi responsável por 20% de todas as mortes em comparação com 4%, no período

atual de acompanhamento. A mortalidade por infecções por AIDS foi 117 vezes maior do que na população em geral, e a mortalidade por HCV foi 16 vezes (SMR 16,2, IC 7,7-33,8) maior em pacientes com hemofilia do que na população em geral.

Este estudo mostra um aumento de 2 vezes na mortalidade para pacientes com hemofilia, sendo que em pacientes com hemofilia grave, houve um aumento de até 5 vezes. Nesse sentido, estima-se os padrões futuros de mortalidade em pacientes com hemofilia, excluindo a morte por HIV ou hepatite C, uma vez que essas infecções provavelmente não terão impacto na mortalidade futura de pacientes com hemofilia.

Embora não seja estatisticamente significativo, ainda parece existir uma tendência a um aumento moderado, mas duradouro, da mortalidade para pacientes com hemofilia, especialmente em hemofilia grave. Como hoje em dia os fatores são muito seguros em relação à transmissão do HIV e da hepatite C, os esforços preventivos devem se concentrar nos fatores que causam esse excesso de mortalidade remanescente. O fator mais importante é o aumento do risco de morte por hemorragia, seja intracraniana, ou resultante de trauma.

Embora a mortalidade por HCV e HIV seja extensa, e os números para comparação com a população em geral sejam limitados, parece haver uma maior incidência de morte por hemorragia intracraniana em pacientes com hemofilias grave, moderada e leve. Isso indica a importância do atendimento adequado e especializado ao paciente hemofílico.

Os efeitos das infecções por hepatite C na mortalidade aumentaram consideravelmente durante os últimos 10 anos, e cerca de 20% das mortes foram devido aos efeitos da hepatite C, das quais a cirrose hepática ou a insuficiência hepática foram as mais prevalentes. Este estudo mostra um risco aumentado de morte por carcinoma hepatocelular, semelhante ao estudo de Darby (et al., 1997) em que um risco 20 vezes maior foi relatado em pacientes não infectados pelo HIV com hemofilia grave.

O HIV e a hepatite C ainda influenciam amplamente a mortalidade de pacientes com hemofilia, notando-se que os efeitos da hepatite C estarão presentes por muitos anos. Em pacientes com hemofilia grave não infectada por vírus, a mortalidade ainda é 40% maior quando comparada com a população em

geral. Embora isso sugira que o paciente atual com hemofilia se beneficie de produtos de coagulação seguros, a expectativa de vida ainda é influenciada negativamente por essa tendência ao sangramento.

1.3.4 Hemofilia no Reino Unido

Darby (et al. 2007) apresentaram a mortalidade em 6.018 pessoas com hemofilias A ou B no Reino Unido, durante o período de 1977 a 1998, que não estavam infectadas com HIV. Neste estudo foram incluídos todos os homens com hemofilias A ou B registrados no banco de dados *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation - UKHCDO* durante o período de 1977 a 1998.

Neste período, a taxa de mortalidade por todas as causas nos portadores de hemofilia grave foi 2,69 (IC de 95%: 2,37-3,05; P 0,001) maior do que a taxa de mortalidade por todas as causas na população masculina em geral, enquanto este número para pacientes com hemofilia moderada ou leve foi de 1,19 (IC 95%: 1,09-1,29; P 0,001). Em crianças menores de 5 anos houve um total de 10 mortes por hemorragia intracraniana em comparação com apenas 0,013 esperado (proporção de mortes observadas e esperadas: 775,19 [IC 95%: 371,74-1425,61]). Considerando todas as idades, a mortalidade também aumentou em comparação com a população em geral por outras hemorragias, por ferimentos que não sejam suicídio e envenenamento, por hepatite e doença hepática, e por câncer de fígado.

A taxa de mortalidade por todas as causas para a população de hemofílicos graves mudou pouco durante todo o período de 1977 a 1999, e a expectativa de vida média para aqueles com hemofilia grave foi 15 anos menor do que para a população geral masculina em 1999, aos 63 anos de idade, em comparação com 78 anos. A maior parte da redução na expectativa de vida na hemofilia grave foi devido às consequências do sangramento, com a doença hepática dando apenas uma pequena contribuição.

Neste estudo, os autores sugerem que hemofílicos graves não portadores de HIV poderiam ter uma expectativa de vida normal. Chegaram a esta conclusão com base na análise dos dados de países como a Suécia, onde a

expectativa era de 57 anos de idade, relatado para as décadas de 1960 e 1970 (Larson et al., 1975), semelhante ao relatado na Holanda (1973 a 1985), onde a expectativa era de 63 anos (Rosendaal et al., 1989), e ainda muito próximo ao descrito nos Estados Unidos (entre 1971 e 1980), onde a expectativa era de 61 anos (Jones et al., 1991).

Vale ressaltar que, referente à hemorragia intracraniana, das 9 crianças menores de 5 anos que morreram no estudo de 1977 a 1992, 6 tinham mais de um ano, enquanto das 5 crianças que morreram de 1993 a 1999, a mais velha tinha 1 ano de idade. Embora os números envolvidos fossem pequenos, isso indicou que a profilaxia poderia reduzir a morte por hemorragia intracraniana na população de hemofílicos no Reino Unido.

Sobre óbitos referentes a acidente vascular cerebral isquêmico, o número foi 37% menor do que o esperado, o que poderia indicar um efeito protetor da hemofilia na ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico bem como para a doença cardíaca isquêmica. No entanto, esta estimativa é baseada em apenas 4 mortes e não foi significativamente diferente. Portanto, até o presente momento nenhuma conclusão pode ser desenhada quanto à correlação do acidente vascular cerebral isquêmico da hemofilia com a população em geral.

A mortalidade por doenças hepáticas, incluindo câncer de fígado, aumentou substancialmente em comparação com a mortalidade na população em geral, como seria de se esperar, dadas as altas taxas de infecção por hepatite C na população com hemofilia durante o período estudado.

1.3.5 Hemofilia na Itália

O estudo de Tagliaferri (et al., 2010), com o objetivo de comparar dados de tendência dos pacientes hemofílicos antes e após o uso dos fatores de coagulação, revisou as taxas de mortalidade e as causas de morte entre os pacientes italianos com hemofilia durante o período de 1980 a 2007 observando os fatores que contribuíram para a variação da taxa de mortalidade e comorbidades não relacionadas à hemofilia nos pacientes que morreram.

Foram coletados dados relativos a um total de 443 pacientes portadores de hemofilia que morreram entre 1980 e 2007, retrospectivamente, nos 30

centros da Associação Italiana de Centros de Hemofilia. Os resultados deste estudo mostraram redução de mortalidade entre 1990 e 1999, e 2000 e 2007. Durante o último período, a taxa de mortalidade foi semelhante à da população geral (1990-1999: 1,98 IC 95% 1,54 -2,51; 2000-2007: 1,08 IC 95% 0,83-1,40).

Da mesma forma, a expectativa de vida em toda a população hemofílica aumentou de 64 anos para 71,2 anos, aproximando-se da taxa da população masculina em geral. Enquanto a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana foi a principal causa de morte (45%), 13% das mortes foram causadas por complicações associadas à hepatite C. Os resultados deste estudo mostraram que o atendimento médico global fornecido pelos centros melhorou a saúde da população italiana com hemofilia.

1.3.6 Hemofilia na África do Sul

O programa nacional de Hemofilia da África do Sul foi oficialmente reconhecido em 2000 e implementado pelo Departamento Nacional de Saúde (Mahlangu et al., 2008). O estudo destes autores coletou informações de todos os centros de tratamento no período de 2004 a 2007. A avaliação incluiu: número e tipos de especialização dos profissionais que trabalham com hemofilia; recursos diagnósticos e humanos disponíveis; número e tipos dos Centros de Tratamento de Saúde; número de pacientes e tipos de hemofilia diagnosticados; complicações imunológicas da hemofilia; intervenções sociais, médicas e cirúrgicas; uso de fatores; e relatórios sobre mortalidade por hemofilia.

Mais de 2.200 pacientes com diátese hemorrágica na África do Sul foram atendidos por uma média de 79 profissionais em 17 Centros de tratamento de hemofilia. Constatou-se que 59% apresentavam hemofilia A; 21% DvW; 12% hemofilia B; e o restante teve sangramento raro diátese e trombocitopatias. Entre 2004 e 2007, o número de profissionais envolvidos no atendimento permaneceu o mesmo, as consultas clínicas, novos pacientes, e pacientes com inibidores também aumentaram. As intervenções cirúrgicas e médicas não se alteraram, e o uso de fator per capita aumentou.

A taxa de mortalidade permaneceu abaixo de 10 mortes por ano. Segundo os autores, o tratamento da hemofilia na África do Sul tem se mostrado

organizado e eficaz. Todos os hemofílicos não complicados diagnosticados têm acesso ao concentrado de fator financiado pelo Estado. Os grandes desafios continuam sendo recursos humanos e diagnósticos limitados.

1.3.7 Hemofilia nos Países asiáticos

Com o objetivo de investigar a mortalidade da hemofilia nos países asiáticos, Chang (et al., 2014) analisaram dados obtidos a partir do Banco Nacional de Pesquisa de Seguro de Saúde de Taiwan durante o período de 1997 a 2009 (Hsieh et al., 2019).

Durante o período de 13 anos, entre 1997 e 2009, o número de pacientes com hemofilia A aumentou de 511, em 1997, para 838, em 2009, representando um aumento médio de 25,2 casos por ano. O número de casos de hemofilia B aumentou de 99, em 1997, para 154, em 2009, representando um aumento médio de 4,2 casos por ano. A hemofilia A (HA) aumentou continuamente de 4,95 casos por 100.000 homens em 1997, para 7,30 casos por 100.000 homens em 2009. A hemofilia B (HB) aumentou de 0,95 caso por 100.000 homens em 1997, para 1,34 casos por 100.000 homens em 2009. As taxas brutas anuais de hemofilia foram, em média, de 10,5 por 100.000 nascimentos do sexo masculino.

A proporção de meninos (menores de 18 anos) na população geral masculina em Taiwan diminuiu de 28,4% a 21,3%, uma média anual de 0,60% no período de 13 anos da pesquisa. Entre hemofílicos, a proporção de meninos diminuiu de 41,5% a 28,2% a uma taxa média anual de 1,10%, que foi 1,85 vezes a velocidade de redução geral de filhos do sexo masculino.

A proporção de homens mais velhos (com 60 anos ou mais) na população masculina em geral em Taiwan aumentou de 11,7% para 14%, média anual uma média de 0,19% durante o período de pesquisa de 13 anos. Entre os hemofílicos, a proporção de idosos do sexo masculino aumentou de 2,5% para 5,7% com taxa média anual de 0,27%, que foi 1,39 vezes maior que a população de idosos em geral. Dos 76 casos de óbito, a maioria dos pacientes morreu entre as idades de 18 e 60 anos. Após 2005 foi verificado um incremento na idade da mortalidade ($P = 0,033$). A prevalência anual de infecção pelo vírus da imunodeficiência em hemofílicos diminuiu de 1998 para 2009, com uma média de 32,2 por 1000

hemofílicos (Chang et al., 2004).

Em outro estudo realizado em Taiwan (Yonsei, 2013), o objetivo era determinar a prevalência, a incidência, e a taxa de mortalidade bem como tendências no uso de concentrados de fator em indivíduos com hemofilia. Foram coletados dados de forma retrospectiva utilizando a Base Nacional de dados de pesquisa de seguro de saúde entre 1997 e 2007. Foram identificados 988 homens com hemofilia (relação HA: HB = 5,4: 1). A prevalência média por 100.000 homens foi de $6,7 \pm 0,1$ para HA e $1,2 \pm 0,1$ para HB. A incidência média anual estimada por nascimento masculino vivo foi de 1 em 10.752 para HA e 1 em 47.619 para HB.

Taxas de mortalidade padronizadas para homens com hemofilia (englobando todos os graus) ou hemofilia grave foram 1,3 e 2,1 vezes maiores do que a da população masculina geral. O uso médio de Fator VIII (FVIII) e fator IX (FIX) foi de $1,5003 \pm 0,4029$ e $0,3126 \pm 0,0904$ unidades internacionais (UI) *per capita*, respectivamente. Uso médio de FVIII e FIX por paciente com hemofilia (todos os graus) ou hemofilia grave foi de 44.027 ± 11.532 e 72.341 ± 17.298 , respectivamente, e 49.407 ± 13.015 e 74.369 ± 18.411 UI por pessoa com HA ou HB, respectivamente.³⁴

1.3.8 Hemofilia na Coreia do Sul

Em relação à Hemofilia na Coreia do Sul, a *Korean Hemophilia Foundation* - HF publicou relatório anual sobre seu registro de pacientes incluindo dados demográficos e utilização dos serviços de saúde. Yoon et al. (2020) realizaram um estudo no país com o objetivo de examinar a incidência nacional de distúrbios hemorrágicos congênitos, utilizando os bancos de dados do *Korean Health Insurance Review and Assessment Service* – HIRA. Trata-se de uma organização afiliada ao governo, criada para construir uma revisão de sinistros precisa e um sistema de avaliação de qualidade para o Seguro de Saúde Nacional - NHI, o único sistema de seguro médico público operado pelo Ministério da Saúde, Bem-Estar e Assuntos da Família na Coreia. O banco de dados HIRA é um sistema de “taxa por serviço” e os códigos de doenças usados no banco de dados são padronizados de acordo com a Classificação Coreana

de Doenças, que segue a Classificação Internacional de Doenças (*World Health Organization*, 2019).

A população do estudo consistiu em pacientes com distúrbios hemorrágicos congênitos de todas as idades na Coreia do Sul tendo diagnóstico de distúrbio hemorrágico congênito no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Foram identificados 2.029 pacientes com distúrbios hemorrágicos congênitos durante o período dos 6 anos estudados. A incidência geral de distúrbios hemorrágicos congênitos foi de 0,78 / 100.000 pessoas-ano.

A hemofilia A foi o distúrbio mais frequente, com 775 pacientes identificados, correspondendo a 38% do total de pacientes no período. Embora a doença de von Willebrand tenha sido amplamente conhecida como o distúrbio hemorrágico congênito mais comum, apenas 517 pacientes com esta doença foram identificados, representando 25% do número total de pacientes em 6 anos. Pacientes com hemofilia B representaram 7% (n = 132) do total. Pacientes com deficiência de fator XI representaram 5% (n = 92) do total. Outros distúrbios hemorrágicos congênitos raros foram deficiências dos fatores I, II, V, VII, X, XII e XIII, que afetaram 25% (n = 513).

A maior proporção (47,8%) de pacientes com distúrbios hemorrágicos congênitos foi diagnosticada com menos de 19 anos. Foi observado que a hemofilia do tipo A teve um aumento gradativo da taxa de incidência padronizada por idade (ASR) estimada de 2010 a 2014. A taxa de incidência padronizada por idade (ASR) estimada de hemofilia A foi de 1,78-3,15 a cada 100.000 pessoas por ano no período estudado.

1.3.9 Hemofilia na Austrália

O estudo de Brown (et al., 2020) envolveu uma revisão de literatura e de banco de dados. Os dados australianos e da literatura internacional publicados em grande parte nos últimos 10 anos sobre HA foram revisados e os dados disponíveis publicamente foram acessados. Muitos dos dados australianos são derivados do *Australian Bleeding Disorders Registry* – ABDR, administrado pela *National Blood Authority* - NBA). Na Austrália, as pessoas com distúrbios hemorrágicos são registradas no ABDR, que abrange distúrbios hemorrágicos

hereditários e adquiridos. Estima-se que esse registro cubra 95% das pessoas com HA no país.

A incidência de hemofilias A e B na Austrália é de 11,5 por 100.000. A distribuição de idade estimada para pessoas com HA grave em 2018 foi altamente tendenciosa para a população mais jovem, com quase 29% da população com HA grave tendo menos de 12 anos, e 41% menores de 18 anos. Durante o período de 2011 a 2016, a população pediátrica com HA aumentou 10,8% (aproximadamente 53 crianças e adolescentes com menos de 18 anos), e a população adulta com HA aumentou em 14,2% (cerca de 197 adultos com 18 anos ou mais).

O tratamento da HA no país consiste no tratamento profilático, envolvendo o fornecimento de infusões regulares de concentrado de FVIII com os objetivos de prevenir eventos hemorrágicos e subsequentes lesões articulares e musculares; e terapia sob demanda, em que as infusões são administradas em resposta a um episódio de sangramento. O tratamento profilático é usado em um quarto (25,1%) das pessoas com HA moderada, e em 82,2% das pessoas com HA grave. No entanto, a adoção do tratamento profilático também difere por faixa etária: pacientes pediátricos (<12 anos) com HA grave têm maior probabilidade de usar profilaxia do que adultos na mesma condição (91,2% vs. 77,8%). Notou-se, também, que a proporção de pessoas que usam profilaxia diminuiu com o aumento da idade.

Os inibidores foram identificados em 16,1% dos HA testados, com incidência e gravidades crescentes observadas em 26,7% das pessoas com HA grave, com teste positivo para inibidores. Os dados referentes ao tempo de internação hospitalar foram relatados para o diagnóstico principal “CID 10 - D66 – deficiência congênita de fator VIII” (*World Health Organization*, 2019). Supõe-se que essas hospitalizações sejam devidas a eventos relacionados a sangramento. O tempo médio geral de permanência para homens é de apenas 1,6 dias; no entanto, os dados disponíveis não diferenciam a gravidade da HA ou o tratamento. No país em pauta, quando as pessoas com hemofilia são admitidas para cirurgia de articulação alvo codifica-se, principalmente, o quadril, o joelho, ou outra substituição de articulação, sendo a doença óssea e as artropatias, os diagnósticos principais. O número de hospitalizações por doença

articular compõe, pelo menos, metade do número de internações hospitalares relacionadas a sangramento.

1.3.10 Hemofilia no Canadá

No estudo de Walker (et al., 1995) registra-se que o sistema público de suporte de sangue do Canadá introduziu concentrados de alta pureza como tratamento padrão para indivíduos com hemofilia. O custo adicional e a necessidade de documentar os resultados dos pacientes levaram à estruturação de um sistema nacional de monitoramento de produtos do sangue. Os autores investigaram a adequação do Registro Canadense de Hemofilia - CHR como base no sistema de monitoramento, avaliando o grau em que ele representa os usuários de concentrados de fator.

Naquele ano, existiam 1.978 indivíduos cadastrados no CHR, sendo 1594 (81%) com hemofilia A e 384 (19%) com hemofilia B. Dados semelhantes são observados em outros países com registros nacionais. A prevalência no país também se compara favoravelmente com a da província de Quebec, onde o registro de usuários de hemoderivados é obrigatório.

O número de pessoas com hemofilia atualmente infectadas com o vírus da imunodeficiência humana no Canadá, tanto vivas quanto mortas, é de 652, número semelhante ao de candidatos (658) ao programa de assistência do governo federal. O registro é estável, e o número de pessoas com casos graves, exceto crianças pequenas, recém-registradas ou perdidas para acompanhamento durante os últimos 2 anos é muito pequeno. O estudo incluiu a grande maioria dos usuários de concentrado de fator e é, portanto, ideal como base para um sistema de monitoramento nacional.

1.3.11 Hemofilia na Suíça

Até 2012 estavam registrados 967 pacientes na Suíça, a maioria (587) apresentando hemofilia A. A gravidade da doença é classificada de acordo com

os critérios do *International Society on Thrombosis and Haemostasis* - ISTH¹⁰. Os achados epidemiológicos básicos são semelhantes aos de registros maiores na Europa, Canadá ou EUA. Mais de 60% das pessoas com hemofilia na Suíça são tratadas sob demanda, com exceção de pacientes jovens (<20 anos) que apresentam uma taxa de 80 a 90% de terapia profilática. No entanto, o uso global de concentrados de fator aumentou continuamente na última década e atinge, agora, 5,52 unidades per capita, ainda um valor baixo se comparado a outros países europeus de alta renda (Von der Weid, 2013).

1.3.12 Hemofilia na Áustria

Em relação aos dados sobre a população hemofílica austríaca, o Conselho Consultivo Científico da Sociedade Austríaca de Hemofilia (ÖHG), que provém tratamento de hemofilia em todo o país, juntamente com o conselho da associação de pacientes, decidiu iniciar um Registro Austríaco de Hemofilia em 2006. Trata-se de um registro de pacientes baseado na *web*, em que os dados são inseridos em pacientes tratados junto a oito centros de tratamento de hemofilia de todas as regiões da Áustria. Estes centros coletam dados epidemiológicos sobre pacientes com hemofilia a partir de modalidades de tratamento e potenciais efeitos colaterais. O registro cobre mais de 85% do número total assumido de pacientes com hemofilia no país.

Rejtő J (et al., 2016) avaliaram o número e as características demográficas de pacientes com distúrbios hemorrágicos congênitos na Áustria. Foram analisados dados de 753 pacientes, dos quais 84,3% (635) possuíam hemofilia do tipo A, e 15,7% (118), hemofilia do tipo B. A idade mediana dos pacientes estudados foi de 34 anos. A maioria dos pacientes estudados 49,4% (372) possuíam hemofilia leve, 39,0% (294) hemofilia grave, e 11,3% (85), hemofilia moderada. Dos pacientes com hemofilia grave, 38,4% (113) foram infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), e 12,6% (37) possuíam o vírus da imunodeficiência humana (HIV) positivo.

¹⁰ Disponível em: <<https://www.isth.org/>>.

No geral, 10,6% (67) dos pacientes com hemofilia tipo A, e 1,7% (2) com hemofilia B tiveram um tratamento com inibidor durante a sua história. A maioria dos pacientes com hemofilia grave, 68,4% (201), receberam profilaxia e 28,6% (84) recebem terapia sob demanda. Há 65,0% (191) pacientes com hemofilia que foram tratados com produtos recombinantes. A proporção de hemofilia A para a B entre os pacientes registrados foi de 5,4: 1. Em relação ao tipo de tratamento, a maioria das crianças e adolescentes com hemofilia grave na Áustria recebe tratamento profilático, que é considerado a terapia “padrão ouro”. A proporção de pacientes com hemofilia grave em profilaxia diminui com a idade e, nas faixas etárias acima de 40 anos, uma proporção maior de pacientes recebe tratamento sob demanda.

1.3.13 Hemofilia no Brasil

De acordo com dados publicados pela *World Federation of Hemophilia*, no *Report on the Annual Global Survey (2020)*¹¹, o Brasil era a 3ª maior população de hemofílicos, com 13.149 pacientes, sendo que a Índia era a 1ª maior com 22.594 pacientes, e os EUA o 2º. Com 14.816. De acordo, ainda, com a mesma fonte, o total de pacientes com hemofilia A no Brasil era de 10.984, de pacientes com hemofilia B, de 2.165 pacientes, e de Doença de von Willebrand, de 9.768, sendo que outras coagulopatias compunham um total de 4.009 pessoas.

De acordo com o Perfil das Coagulopatias (Brasil, 2019), a prevalência das coagulopatias hereditárias referentes à hemofilia A era de 10.821, e à hemofilia B, de 2.139. O coeficiente de prevalência da hemofilia A na população masculina para o país, em 2019, era de 1 paciente para cada 10.000 pessoas do sexo masculino e para a hemofilia B era de 0,7 pacientes para cada 10.000 pessoas do sexo masculino. A prevalência de inibidor segundo o teste de triagem em pacientes com hemofilias A e B era de 9,34% (entre os pacientes com hemofilia A) para a presença de inibidores para hemofilia A, e de 3,79% para hemofilia B.

¹¹ Disponível em: <<https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>>.

Quanto à análise dos pacientes por faixa etária, a maior prevalência de hemofilia B ocorre na faixa etária de 20 aos 39 anos, o que corresponde a 39,97% dos casos. Entretanto, ainda há registros incompletos no sistema com relação à idade. Em relação à mortalidade, em 2019 foram registrados 19 óbitos de pacientes com hemofilia A, e 5 de pacientes com hemofilia B. Vale ressaltar que os números de mortalidade relacionados a coagulopatias devem ser interpretados com cautela, tendo em vista o provável sub-registro dessa variável no sistema, uma vez que o cadastro não é compulsório.

Jardim (et al., 2019) investigaram, pela primeira vez, a mortalidade de pacientes com hemofilia no Brasil e avaliaram as causas de morte de 2000 a 2014. Neste estudo, de janeiro de 2000 a dezembro de 2014 foram identificadas 784 mortes de pacientes com hemofilia. A mortalidade geral destes foi 13% maior quando comparada com a população masculina em geral (SMR, 1,13; 95% CI: 1,01-1,16). No período 2000 a 2002, a razão de mortalidade padronizada foi de 1,51 (95% CI: 1,29-1,74) e, no intervalo entre 2012 a 2014, a SMR foi de 0,89 (95% CI: 0,74-1,04) indicando não haver diferença significativa com a população geral.

Constatou-se, também, que a hemorragia foi a causa de morte mais frequente, notificada em 254/784 (32,4%) doentes sendo, a maioria (n = 137; 54%), devida a hemorragia intracraniana. A maior frequência foi observada na faixa etária entre 40 e 49 anos de idade em todos os períodos avaliados. Embora os números sejam pequenos, houve uma tendência de redução de mortes devido a hemorragia na faixa etária de 0-4 anos de 2000 a 2014. Em 137 pacientes que morreram de hemorragia intracraniana, 33,6% e 12,4% eram pacientes de faixas etárias de 40-59 e 0-4 anos, respectivamente. Observou-se uma diminuição no número de óbitos por hemorragia intracraniana nas faixas etárias de 0-4 e 5-9 anos de idade entre 2000 e 2014, apesar de números pequenos.

Seguindo a tendência observada nos países desenvolvidos, o HIV como causa de morte em pacientes com hemofilia diminuiu de 30,8%, de todas as mortes entre 2000 e 2002, para 11,3%, entre 2012 e 2014. O oposto foi observado em relação ao câncer e às doenças cardiovasculares, que aumentaram de 7,7% para 12,1%, e de 13,7% para 25,5%, respectivamente, entre 2000 e 2002 e 2012 e 2014. Um total de 129 pacientes morreram por

hepatite, dos quais 109 (86,5%) também apresentavam doenças hepáticas.

A frequência de infecção por HCV e HBV em pacientes do sexo masculino que morreram com hemofilia A e hemofilia B foi a maior na faixa etária, de 40-49 anos, em todos os períodos analisados. Como esperado, não houve óbito relacionado à infecção por hepatite B ou C em pacientes com hemofilia na faixa etária de 0 a 14 anos, constatando-se apenas um óbito na faixa etária de 15 a 19 anos em todos os períodos analisados.

2 JUSTIFICATIVA

Como referido, nas últimas décadas houve sensível avanço no desenvolvimento terapêutico das hemofilias A e B, permitindo o uso de produtos sintéticos não derivados de sangue humano limitando-se, assim, a infecção por doenças transmissíveis como HIV-Aids e as hepatites através de transfusão. Além da reposição do fator de coagulação durante o evento hemorrágico, a tendência atual é a da realização de profilaxia, caracterizada pela reposição regular, contínua e a longo prazo com início anterior até mesmo ao sangramento osteoarticular.

A literatura nos mostra que as taxas de hospitalização relacionadas a sangramento são mais comuns em pacientes com hemofilia que não estão em tratamento profilático ou que tenham desenvolvido inibidores (Zou et al., 2015)

Apesar da relevância do tema e da importante organização dos serviços para diagnóstico e tratamento, há escassez de publicações científicas que apresentem dados brasileiros sobre o registro de acompanhamento, bem como o perfil de hospitalização e mortalidade dos pacientes com Hemofilias A e B.

Os estudos sobre a morbimortalidade de portadores da doença têm o potencial de fornecer informações sobre a expectativa de vida e causas de morte e, desta maneira, identificar possíveis lacunas no programa. Nesse sentido, diante do aprimoramento terapêutico, é de extrema importância avaliar potenciais mudanças no perfil de internações e morbimortalidade dos portadores de Hemofilia ao longo do tempo, especialmente nos períodos anterior e posterior à implantação do tratamento como profilaxia primária em 2011.

3. OBJETIVOS

Geral:

Descrever o perfil dos pacientes com hemofilia no Estado de São Paulo, no período de 2004 a 2018.

Específicos:

- 1- Descrever e caracterizar os pacientes com Hemofilia do Estado de São Paulo, registrados no sistema Hemovida *Web* Coagulopatias, no período de 2009 a 2018.
- 2- Descrever o perfil clínico das internações de portadores de hemofilia no período de 2004 e 2018.
- 3- Analisar a tendência das internações de pessoas com hemofilia no período de 2004 a 2018.
- 4- Descrever o perfil sociodemográfico dos óbitos de portadores de hemofilia em 2004 e 2018.
- 5- Analisar a tendência dos óbitos de portadores de hemofilia em 2004 e 2018.

4 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza a população portadora de Hemofilias A e B do Estado de São Paulo entre os anos de 2009 e 2018, e descreve o perfil de morbidade hospitalar (de 2004 a 2018) bem como o perfil de mortalidade, entre os anos de 2004 e 2018.

Os dados deste período foram obtidos a partir de bases distintas, de acordo com os objetivos do estudo.

4.1 Bases de dados

4.1.1 HEMOREDE (webcoagulopatias)

Os dados dos pacientes cadastrados no sistema *webcoagulopatias* – HEMOREDE, foram obtidos na Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, para o período de 2009 a 2018.

4.1.2 Internação Hospitalar

Os dados referentes às internações foram obtidos através de solicitação feita diretamente à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (anexos) para o período de 2009 a 2018.

4.1.3 Mortalidade

Os dados foram extraídos do Sistema de Informação de Mortalidade – SIM – DATASUS (Ministério da Saúde - MS)¹², para o período de 2004 a 2018.

¹² Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/>>

4.2 Variáveis

4.2.1 Registros de pacientes

Foram abordados os seguintes módulos da Webcoagulopatias: sociodemográfico; clínico laboratorial; e o módulo de tratamento, onde são coletados dados referentes ao uso de fator de coagulação por tipo, dados de infusão, e quantidade.

As variáveis analisadas foram:

- Tipo de hemofilia (hemofilia A - redução ou ausência do fator de coagulação VII; hemofilia B – redução ou ausência do fator de coagulação IX).
- Sexo.
- Faixa etária (menor de 9 anos; 10 a 19 anos; 20 a 39 anos; 40 a 59 anos; 60 a 79 anos; 80 anos e mais).
- Escolaridade (não alfabetizado; Ensinos Fundamental, Médio, Superior e Pós-Graduação).
- Convivência domiciliar (convive com companheiro com ou sem filhos; convive com familiares com ou sem laços sanguíneos; vive só)
- Programa de tratamento:
 - Profilaxia primária - terapia de reposição com concentrados de fator é iniciada antes do segundo grande sangramento articular clinicamente evidente e antes dos 3 anos de idade, na ausência de dano articular documentado por exame físico e / ou estudos de imagem.
 - Profilaxia secundária - tratamento contínuo regular com início após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular documentado por exame físico e estudos de imagem.
 - Imunotolerância: tratamento realizado para pacientes com hemofilia A congênita que desenvolveram inibidores contra o fator VIII infundido. Consiste na infusão de fator VIII (de 3 a 7 dias) por

semana por tempo prolongado, com a finalidade de erradicar o inibidor. Os inibidores são anticorpos produzidos pelo paciente com hemofilia contra o fator VIII infundido. É uma complicação da hemofilia e pode acontecer em até 30% dos pacientes com hemofilia A.

- Gravidade (leve - nível de fator > 0,05 a <0,40 UI / ml); moderada - nível de fator 0,01-0,05 IU / ml; e grave - nível de fator <0,01 IU / ml).
- Vacinação para hepatite A e vacinação para hepatite B (não; sim 1 dose; sim 2 doses).
- Sorologias para HIV; Anti HBS; Anti HBC (não reagente; não testado; reagente).
- Complicações articulares (sim; não).
- Tipo de comprometimento (articulação alvo; realização de procedimento invasivo; uso de bengala; uso de cadeira de rodas).
- Infusão de fatores VIII, VIII recombinante VIII von Willebrand para imunoterapia e fator IX (unidades internacionais por ano).

4.2.2 Internações

- Idade – média em anos e desvio padrão.
- Internações – foram consideradas como internações o número de autorizações de internação hospitalar (AIH).
- Internações por paciente – número de AIHs dividido pelo número de pacientes.
- Média de permanência – média do número de dias de duração das internações e intervalo de 95% de confiança.
- Diagnósticos – de acordo com capítulos do CID10.
- Procedimentos – de acordo com a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2020; 2012).

4.2.3 Mortalidade

- - Faixa etária (5 a 9 anos; 10 a 14 anos; 20 a 29 anos; 30 a 39 anos; 40 a 49 anos; 50 a 59 anos; 60 a 69 anos; mais de 70 anos).
- - Sexo.
- - Raça/cor da pele (branca, preta, parda, amarela, indígena).
- - Estado civil (solteiro, casado, viúvo, separado).
- - Escolaridade (nenhuma; 1 a 3 anos de estudo; 4 a 7 anos de estudo; 8 a 11 anos de estudo; mais de 12 anos de estudo).
- - Causa básica de mortalidade – “doença ou lesão que iniciou uma sucessão de eventos e que termina com morte ou (b) nos casos de acidentes ou violências, as circunstâncias dos mesmos” (CBCD, 2012).
- Causa intermediária: “doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte” e estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa imediata (CBCD, 2012).
- Causa associada: “estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, porém não relacionadas com a doença ou estado patológico que a produziu” (CBCD, 2012).
- Razão de Mortalidade Padronizada - RMP: padronização por idade segundo o método indireto tomando a população do Estado de São Paulo como padrão. Razão entre os óbitos observados e os óbitos esperados caso o perfil etário dos hemofílicos fosse igual ao perfil etário da população do Estado de São Paulo. Para o cálculo da RMP no período de 2004 a 2008 antes do sistema webcoagulopatias, o número de hemofílicos foi estimado. O número de pacientes com hemofilia para cada ano de 2004 a 2008 foi calculado, considerando o número médio hemofilia do período de 2009 a 2018, por categoria de idade e a população masculina.
- O banco de mortalidade foi constituído quando hemofilia CID D66 e D67 aparecia no atestado médico da declaração de óbito, em qualquer uma das linhas.

4.3 Análise Estatística

4.3.1 Hospitalizações

Para as análises das internações por hemofilia as características quantitativas foram comparadas entre os períodos de 2004 a 2011 e 2012 a 2018, realizados testes t-Student e para as características qualitativas avaliadas, foram verificadas as associações entre os períodos com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos de Fisher.

4.3.2 Mortalidade

As taxas padronizadas de mortalidade e o SMR foram ajustados com uso de modelos ARIMA e a análise de intervenção para verificar a mudança de padrão entre os períodos de interesse (2004 a 2011 e 2012 a 2018).

As análises foram realizadas com uso do software IBM-SPSS for Windows versão 22.0, os resultados foram tabulados com uso do software Microsoft-Excel 2010 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização dos pacientes cadastrados na webcoagulopatias

O sistema Webcoagulopatias teve início em 2009, quando foram cadastrados 2045 pacientes com hemofilia A ou B, que fizessem acompanhamento nos Centros de tratamento de hemofilia do Estado de São Paulo. Nos anos seguintes maior número de cadastrados ocorreu em 2015, quando foram incluídos 108 pacientes, seguido pelos anos de 2017 com 87 pacientes, e de 2010 com 86, totalizando 2724 pacientes (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes por ano de cadastro na webcoagulopatias de 2009 a 2018 referente aos registros no Estado de São Paulo

ANO DE CADASTRO	N
2009	2045
2010	86
2011	76
2012	67
2013	62
2014	52
2015	108
2016	69
2017	87
2018	72
Total Geral	2724

FONTE: Webcoagulopatias.

Informações sobre o tipo de hemofilia estavam presente em 2.681 pacientes (**Tabela 2**), 82,4% apresentam Hemofilia A (n=2211) e em 17,6% apresentam Hemofilia B (n=470).

Tabela 2- Distribuição dos pacientes na webcoagulopatias segundo tipo de Hemofilia no período de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo

Tipo de Hemofilia	Pacientes n (%)
Hemofilia A	2.211 (82,4%)
Hemofilia B	470 (17,6%)
Total	2.681*(100%)

FONTE: Webcoagulopatias

*Somente em 2681 registros consta o dado referente ao tipo de hemofilia, em 43 não consta.

Dentre os 2.724 pacientes cadastrados no webcoagulopatias, 2.612 são do sexo masculino, e 112 são do sexo feminino (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente ao sexo

SEXO	N
Feminino	112
Masculino	2612
Total Geral	2724

FONTE: Webcoagulopatias

A maior prevalência de hemofílicos se encontra na faixa etária de 20 a 39 anos, seguido das faixas de 10 a 19 e 40 a 59 anos. Na faixa etária a partir de 60 anos existe um aumento acentuado de pacientes no período (**Tabela 4**).

Tabela 4- Distribuição dos pacientes cadastrados na webcoagulopatias por faixas etárias, período de 2009 a 2018, no Estado de São Paulo

ANO DE CADASTRO	<1 a 9 ANOS	10 a 19 ANOS	20 a 39 ANOS	40 a 59 ANOS	60 e 79 ANOS	80 ANOS E +	TOTAL
2009	340	560	756	285	57	8	2.006
2010	336	574	798	303	64	9	2.084
2011	340	583	826	325	66	13	2.153
2012	352	574	868	332	77	14	2.217
2013	354	561	911	340	94	14	2.274
2014	342	551	957	357	102	15	2.324
2015	357	543	995	390	113	18	2.416
2016	355	523	1.043	418	120	21	2.480
2017	359	502	1.087	440	134	25	2.547
2018	361	496	1.111	467	151	26	2.612

FONTE: Webcoagulopatias.

Dos 2.724 pacientes cadastrados, 88,9% (n=2424) participam do programa de profilaxias primária e secundária de longa duração; 6% (n=164) do programa de profilaxia secundária de curta duração; 3,7% (n=101) do programa de imunotolerância; 1,3 (n=35) não possuem informação (**Tabela 5**).

Tabela 5- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, por tipos de tratamento

PROGRAMA	N	%
Profilaxia Primária e Secundária LD*	2424	88,9
Profilaxia Secundária-CD**	164	6,0
Imunotolerância	101	3,7
Sem informação	35	1,3
Total Geral	2724	100

FONTE: Webcoagulopatias.

*profilaxia de longa duração / **profilaxia de curta duração.

LEGENDA: LD= longa duração, CD= curta duração

(#*Definição de Profilaxia Primária e Secundária*= A profilaxia primária significa que terapia de reposição com concentrados de fator é iniciada antes do segundo grande sangramento articular clinicamente evidente e antes dos 3 anos de idade, na ausência de dano articular documentado por exame físico e / ou estudos de imagem. Profilaxia secundária significa tratamento contínuo regular que começou após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular documentado por exame físico e estudos de imagem.)(Srivastava A, 2013)

(##*Definição de imunotolerância*= tratamento realizado para pacientes com hemofilia A congênita que desenvolveram inibidores contra o fator VIII infundido. Consiste na infusão de fator VIII (de 3 a 7 dias) por semana por tempo prolongado, com a finalidade de erradicar o inibidor. Os inibidores são anticorpos produzidos pelo paciente com hemofilia contra o fator VIII infundido. É uma complicação da hemofilia e pode acontecer em até 30% dos pacientes com hemofilia A, mais freqüente em pacientes com hemofilia A grave, que passam a não responder bem a infusão de fator VIII e podem ter piora dos sangramentos.)

Dos pacientes hemofílicos acompanhados nos Centros de tratamento de hemofilia, somente 1115 (41%) tinham dados sobre o grau de escolaridade (**Tabela 6**). Destes, 40,6% cursaram até o i o fundamental, seguido do Ensino Médio em 29,25% e do Ensino Superior e Pós-Graduação. Treze por cento era não alfabetizado.

Tabela 6- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por ao grau de escolaridade

ESCOLARIDADE	N	%
Não alfabetizado	149	13,3
FundamentalL	453	40,6
Ensino Medio	325	29,2
Superior e Pós-Graduação	188	16,8
Total Geral	1115	100

FONTE: Webcoagulopatias.

Na **tabela 7**, do total de pacientes acompanhados e registrados na webcoagulopatias (N=2724), em 54,4 % não consta dados sobre convivência domiciliar, nos demais, em 33,7% dos pacientes registrados no sistema (n=919) convive com familiar com ou sem laços sanguíneos, enquanto que 10,7% (n=293) convive apenas com companheira com ou sem filho(s), e 21 pacientes vivem só.

Tabela 7- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por convivência domiciliar

CONVIVÊNCIA DOMICILIAR	N	%
Convive com companheira(o) com ou sem filhos(s)	293	10,7
Convive com familiar(es) com ou sem laços sanguíneos	919	33,7
Vive só	21	0,7
Não consta	1483	54,4
Total Geral	2724	100

FONTE: Webcoagulopatias.

No que concerne a gravidade dos pacientes com Hemofilia registrados no webcoagulopatias (n=2724), 37,2% (n=1012) são graves, 20,1% (n=548) são casos moderados, 17,9% (n=488) são casos leves e em 23,5% este dado é ignorado (**Tabela 8**).

Tabela 8- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo por gravidade da hemofilia

GRAVIDADE	N	%
Grave	1012	37,2
Moderada	548	20,1
Leve	488	17,9
Não testada	34	1,3
Ignorada	642	23,5
Total Geral	2724	100

FONTE: Webcoagulopatias.

Do total de pacientes acompanhados na webcoagulopatias (n=2724) em 78,3% os dados sobre a vacinação referente a hepatite A são ignorados. E ainda dos que constam os dados relacionados a vacinação para Hepatite A, 14,8% (n=403) não são vacinados, e somente 6,3% (n=172) são vacinados com as 2 doses) (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a vacinação para Hepatite A

HEPATITE A	N	%
Não vacinados	403	14,8
1 dose	18	0,6
2 doses	172	6,3
Ignorados	2131	78,3
Total Geral	2724	100

FONTE: Webcoagulopatias.

Do total de pacientes acompanhados na webcoagulopatias (n=2724), constam somente 25,5% receberam de a 1 a 3 doses de vacinas, e em 72% este dado é ignorado (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a vacinação para Hepatite B

HEPATITE B	N	%
Não vacinados	66	2,4
1 a 3 doses	696	25,5
Ignorados	1962	72,0
Total Geral	2724	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Dos pacientes acompanhados e registrados pelo programa (n=2724), 29,5% (n=803) apresentam sorologia não reagente para o vírus, 18,8% (n=512) não foram testados, e 1,9% (n=52) são reagentes (**Tabela 11**).

Tabela 11- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente a sorologia para HIV

SOROLOGIA HIV	N	%
Não reagente	803	29,5
Não testado	512	18,8
Reagente	52	1,9
Ignorado	1356	49,7
Total Geral	2724	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Dos pacientes acompanhados na webcoagulopatia, 32% desenvolveu anticorpos ANTIHBS para o vírus da hepatite B; 13,9% são não reagentes; e em 46,2% este dado é ignorado (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente à resposta a vacina de hepatite B

ANTIHBBS	N	%
Não reagente	381	13,9
Não testado	212	7,8
Reagente	873	32,0
Ignorado	1258	46,2
Total Geral	2724	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Dos pacientes registrados na webcoagulopatia, apresentam ANTIHBC não reagente em 43,4%, e em 4,6% são reagentes. Em 46,2% este dado é ignorado (**Tabela 13**).

Tabela 13- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, referente ao perfil de cronicidade ao vírus da hepatite B

ANTIHBC	N	%
Não reagente	1181	43,4
Não testado	157	5,7
Reagente	125	4,6
Ignorado	1257	46,2
Total Geral	2724	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Em relação aos pacientes acompanhados na Webcoagulopatias, consta que somente 35,9% (n=978), desenvolveram comprometimento osteoarticulares, os demais não evoluíram com esta complicação (**Tabela 14**).

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo, de acordo com as complicações osteoarticulares

COMPLICAÇÕES OSTEOARTICULARES	N	%
Sim	978	35,9
Não	1746	64,1
Total Geral	2724	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Dentre o grupo acompanhado (n=2724), em somente 210 (22% dos 978) consta o número de articulações acometidas e destes, 122 apresentam 1 articulação acometida, 56 apresentam 2, e 32 apresentam três (**Tabela 15**).

Tabela 15- Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo referente ao número de articulações comprometidas

NÚMERO ARTICULAÇÃO	N	%
1 articulação	122	58,1
2 articulações	56	26,7
3 articulações	32	15,3
Total Geral	210	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Dentre os pacientes acompanhados pelo programa de hemofilia e que apresentam complicações osteoarticulares (n=978), 240 apresentam articulação alvo; em 36 consta a realização de procedimento invasivo ortopédico; em 14, uso de cadeira de rodas; e em 13, uso de bengala ou andador (**Tabela 16**).

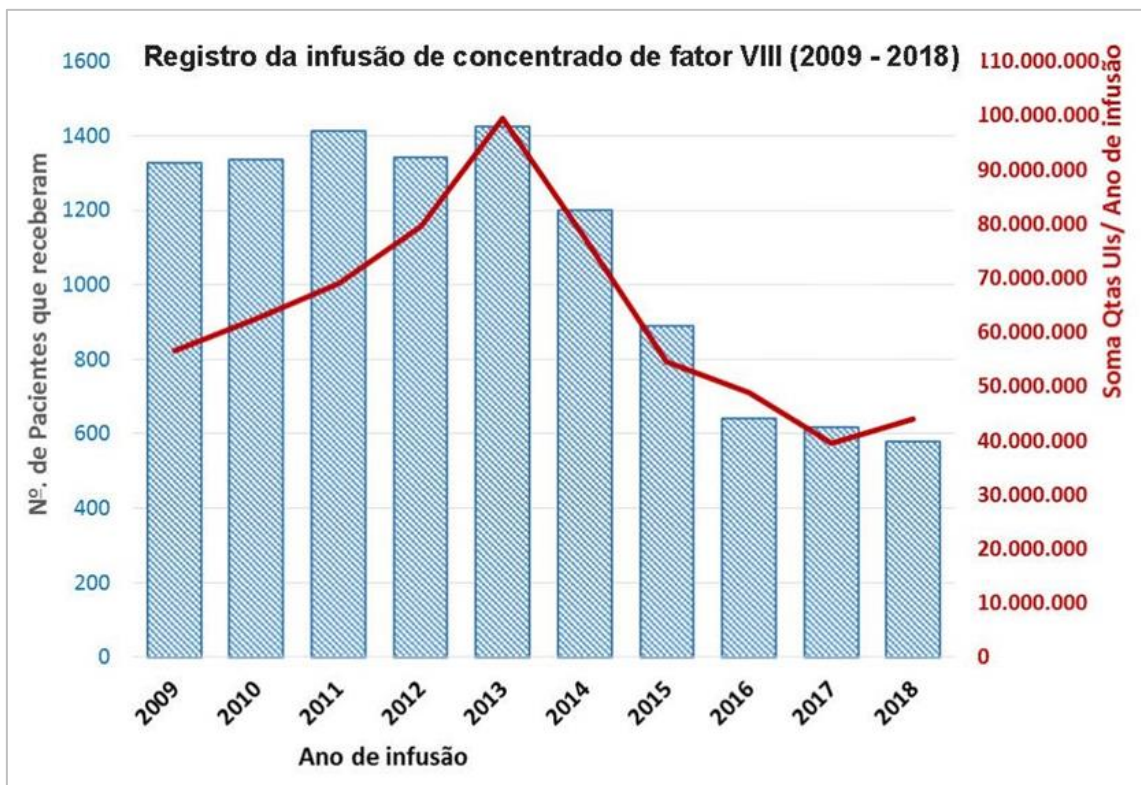
Tabela 16 - Distribuição dos pacientes registrados na webcoagulopatias de 2009 a 2018 no Estado de São Paulo referente ao tipo de comprometimento osteo articular

TIPOS DE COMPROMETIMENTO	N	%
Articulação alvo comprometida	240	79,2
Histórico de procedimento invasivo ortopédico	36	11,8
Uso de bengala ou andador	13	4,3
Uso de cadeira de rodas	14	4,2
TOTAL	303	100%

FONTE: Webcoagulopatias.

Quanto ao registro das infusões realizadas no período de 2009 a 2018, em relação ao número de pacientes em tratamento e a quantidade de fatores infundidos vale a pena ressaltar os seguintes resultados. A partir de 2009, quando os pacientes foram registrados no programa Hemovida Webcoagulopatias, a soma das quantidades de fator VIII plasmático em unidade internacional UIs infundidas por ano apresentou um pico em 2013, quando mais de 1.400 pacientes faziam uso de 100.000.000 UI por ano de infusão, com redução crescente das mesmas até 2018 (**Gráfico 1**).

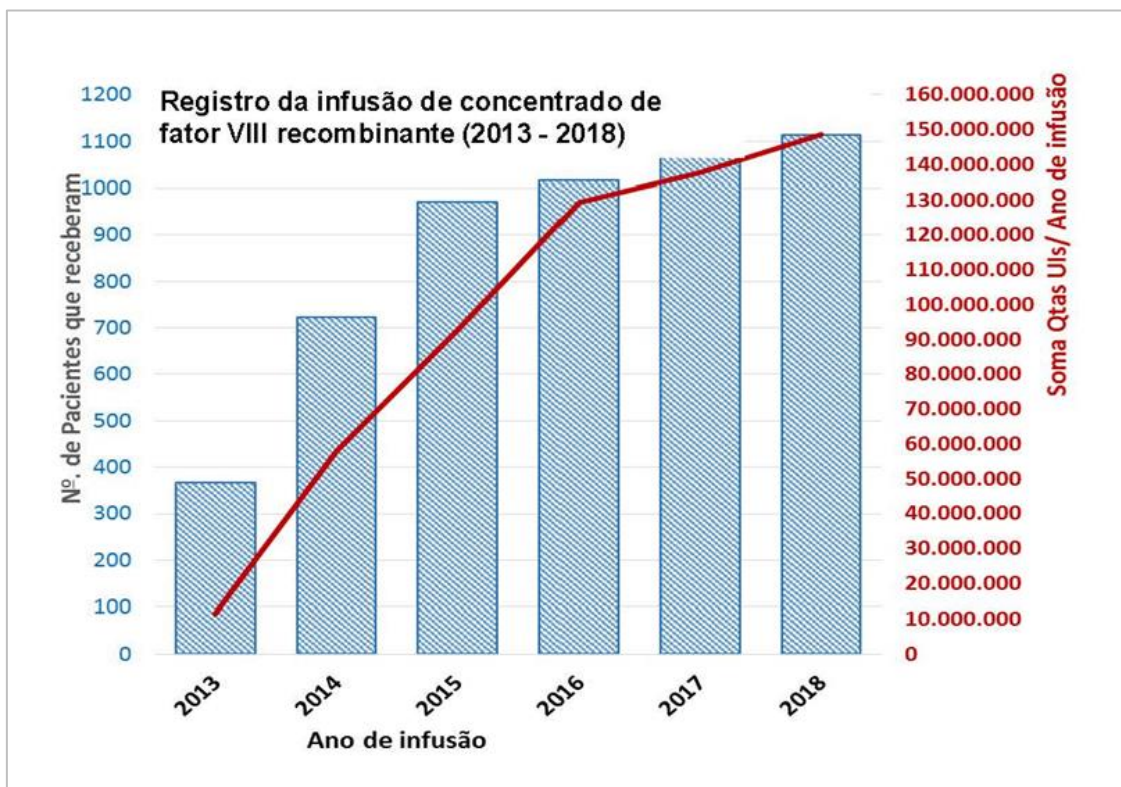
Gráfico 1- Registro da infusão de concentrado de fator VIII - no período de 2009 a 2018 no estado de São Paulo



FONTE: Programa Hemovida Webcoagulopatias.

A partir de 2013 as doses de fator VIII recombinante foram crescentes, atingindo um pico em 2018 de 1100 pacientes consumindo um total de 150.000.000 UIs/ano de infusão, uma dose em torno de 136.360 UI/ paciente por ano (**Gráfico 2**).

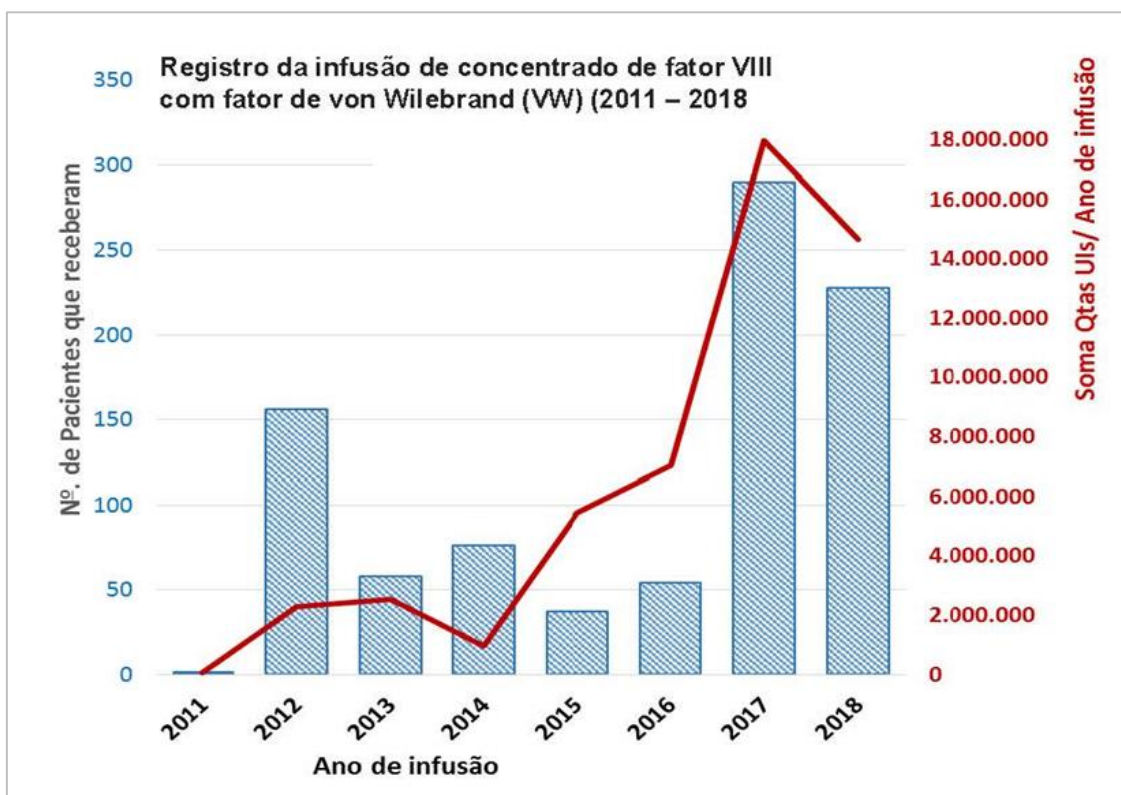
Gráfico 2 - Registro da infusão de fator VIII recombinante no período de 2013 a 2018



FONTE: Programa Hemovida Webcoagulopatias

A partir de 2011 os pacientes em tratamento de imunotolerancia receberam fator VIII contendo fatorr de von Wilebrand que variou apresentando 1 pico em 2017 onde em torno de 300 pacientes receberam em torno de 18.000.000 de UI por ano (dose individual em torno de 60.000 UI/ paciente por ano) (**Gráfico 3**).

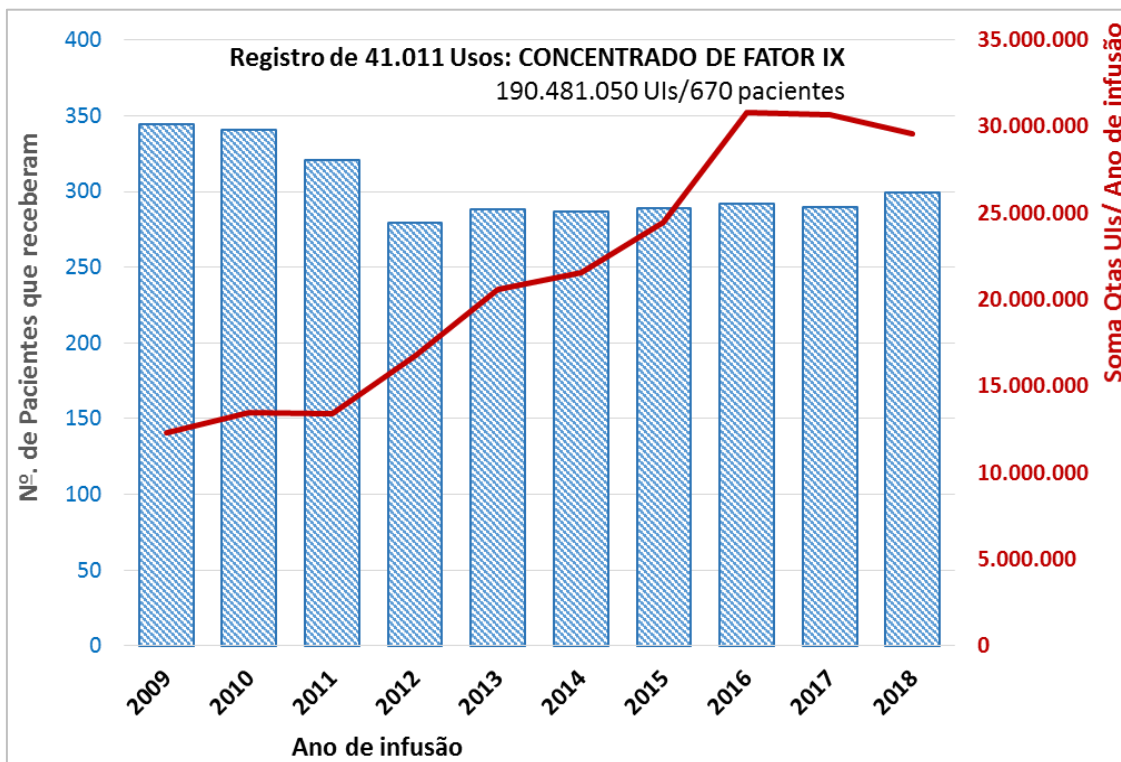
Gráfico 3 - Registro da infusão de fator VIII contendo fator de von Wilebrand para Imunotolerancia a partir da 1ª dose no período de 2009 a 2018



FONTE: Programa Hemovida Webcoagulopatias

A partir de 2009 as doses de fator IX atingiram um pico de utilização em 2016 com a dose de 30.000.000 de Uis/ano (dose de 100.000UI/ paciente/ ano), e o maior número de hemofílicos registrados em uso foi de quase 350 pacientes em 2009 (**Gráfico 4**).

Gráfico 4 - Registro da infusão de fator IX no período de 2009 a 2018



FONTE: Programa Hemovida Webcoagulopatias

5.2 Internações hospitalares

No total, 1.421 pacientes hemofílicos foram internados no período entre 2004 a 2018 (**Tabela 17**), sendo que o número de AIHs foi de 7485, e, portanto, em média global aritmética, 5,3 internações (AIHs) por paciente com duração média de 5,7 ($\pm 4,5$ desvio padrão) e IC de 5,6-5,8 dias. Os pacientes apresentavam em média 28,5 ($\pm 16,9$) anos. A partir de 2009, os pacientes foram registrados no programa Hemovida *Web* Coagulopatias, e passaram a receber tratamento como profilaxia primária ou secundária de longa duração (LD) ou curta duração (CD), conforme resultados já previamente apresentados.

A descrição das internações será dividida em 2 períodos, de 2004 a 2011 como pré profilaxia e de 2012 a 2018 como pós profilaxia.

Tabela 17- Internações hospitalares dos pacientes hemofílicos entre 2004 e 2018 no Estados de São Paulo

Dados sobre as internações – AIH*s	2004-2018
Número de pacientes internados	1421
Idade, (Média; Dp)* anos	28,5 (16,9)
Número de internações – AIHs	7400
No de internações (AIHs) /No de pacientes internados	5,3
Média Permanência, dp (IC95%) em dias	5,7; 4,5 (5,6-5,8)

FONTE: SIH – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

*AIH= Autorização de internação hospitalar: é o instrumento do SIH (sistema de informação hospitalar) para iniciar o atendimento e registrar os dados para cobrança (Bittencourt et al., 2006).

Avaliando esta série histórica o número total de pacientes hemofílicos hospitalizados foi de 1.353 no primeiro período, internados com 4.437 AIHs diversas. A idade entre 2004 a 2011 foi, em média, de 24,2±17,4 ± desvio padrão, dp, anos de idade). Entre 2012 a 2018 foram internados 1023 pacientes com 3.039 AIHs; a idade foi, em média, de 28,2+16,9 (p anos) (**Tabela 18**).

Tabela 18 – Internações hospitalares dos pacientes hemofílicos, idade e tempo de permanência entre 2004 e 2011 e 2012 e 2018 no Estado de São Paulo

VARIÁVEIS	PERÍODO		TOTAL	p
	2004-2011 /*Dezembro2011	2012-2018 /*Novembro2018		
Nº Total de Pacientes	1.353	1.023	1421 [#]	
Idade (Média e Dp)*anos	24,2 (17,4)	28,5 (16,9)		<0,001
Nº. AIHs	4.437	2.976	7.413**	<0,001
Dias de Permanência	25.711	18.797	44.508	<0,001
% Dias Perm. /Período	58%	42%	100%	<0,001
Média Permanência: (IC95%)	5,8; 4,4 (5,6-5,9)	6,2; 5,3 (5,9-6,4)		<0,001
Continua...				

Continuação...			
Nº de Pacientes com AIHs extremas de 30 e + Dias Permanência	40 em 83 AIHs somando 4.226 dias	59 em 80 AIHs somando 3.705 dias	
Média Permanência (dp), (IC95%) dias sem AIHs extremas	5,1±3,4 (4,9-5,2)	4,9±3,7 (4,7-5,1)	0,018

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo
603 pacientes superpostos nos 2 períodos

*Idades estimadas pelas datas de internação em que ocorreram, exceto para os recém-nascidos, para os quais a data de alta foi utilizada para se evitar divisão por zeros.

**13 AIHs superpostas nos 2 períodos entre dezembro de 2011 e janeiro de 2012. Teste t-Student.

Os pacientes na **tabela 19**, foram classificados desta maneira baseado no programa Hemovida *Web* Coagulopatias (vide tabel 5 na seção da descrição dos resultados da webcoagulopatias). Vale ressaltar que dos 1.023 pacientes hemofílicos hospitalizados, 57% estava em profilaxia de longa duração, porém 38% não apresentava cadastro no sistema Hemovida *Web* Coagulopatias. Neste grupo chama a atenção que a idade das internações foi em média de 45,8±22,3 (anos±dp), superior aos demais grupos. A maior porcentagem de internações ocorreu para os pacientes em profilaxia de longa duração (54,8%), seguido daqueles pacientes sem cadastro na web (37,5%).

Tabela 19 – Internações hospitalares dos pacientes hemofílicos de acordo com os grupos de tratamento, número de AIHs e idade - Estado de São Paulo, no período de 2012 a 2018

Internações/Grupos com e sem cadastro no Registro Webcoagulopatias do Estado de São Paulo	% Paciente /Grupo	Nº. Total de Pacientes	Nº.s AIHs	%	No. AIHs /Paciente	Idade (Anos, Média; Desv)
Profilaxia LD	57%	578	1.667	54,8%	2,9	29,7; 16,3
Sem Profilaxia Só Demanda	3%	32	84	2,7%	2,6	18,5; 12,4
Sem Profilaxia	2%	24	139	4,6%	5,8	27,5; 16,8
Cadastrados Sem Dados	0,3%	3	9	0,3%	3	38,7; 7
Sem Cadastro Web C	38%	386	1.140	37,5%	3	45,8; 22,3
Nº. Total	100%	1.023	3.039	100%	2,3	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

No período de 2004 a 2011 foi observado que as principais causas de internação em 63,2% de acordo com o CID foram as doenças do sangue (com 2841 internações), traumatismos em 5,2% (n=234 internações), doenças do sistema digestivo em 4,4% (n=198 internações) e doenças do sistema osteomuscular em 3,5% (n=156). Na faixa etária de 53,9 anos (DP 22,2), 4,5% os pacientes foram internados por doenças do aparelho circulatório (**Tabela 20**).

Tabela 20- Diagnósticos dos pacientes hemofílicos internados segundo idade, número de AIHs e média de permanência no período de 2004 a 2011 – Estado de São Paulo

Capítulo CID	Idade (Média e DP_ em anos *	Nº. de AIHs	% de AIHs	Dias Perm (Média e DP
Doenças do sangue	24,6± 16,7	2841	63.2%	5,2± 8,7
Traumatismos	38± 24,2	234	5.2%	4,4± 5,3
Doenças do sistema digestivo	39,1± 21,7	198	4.4%	5,9± 5,4
Doenças do ap. Circulatório	53,9± 22,2	173	3.9%	7,8± 7,8
Doenças respiratórias	36,7± 27,6	172	3.8%	7,9± 9,8
Doenças infecciosas	43,1± 21,6	164	3.7%	11,6± 14,1
Doenças do sistema osteomuscular	28,6± 16,3	156	3.5%	6,2± 9,5
Doenças do ap. Geniturinário	32± 22,8	144	3.2%	6,2± 6,9
Sintomas e sinais	29,8± 21,9	97	2.2%	3,3± 7,3
Neoplasias [tumores]	43,2± 24,6	94	2.1%	8,8± 9,8
Riscos potenciais	28± 18	39	0.9%	1,8± 3,6
Afecções obstétricas	28,8± 6,9	37	0.8%	3,6± 2,7
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	27,5± 24	35	0.8%	5,7± 6,1
Doenças do sistema nervoso	41,6± 21,7	35	0.8%	12,2± 21,5
Transtornos endócrinos	45,6± 30,7	31	0.7%	3,8± 3,8
Malformações congênitas	15,9± 13,1	17	0.4%	5,7± 9,1
Transtornos mentais e comportamentais	35,8± 7	13	0.3%	11,2± 11,2
Doenças do ouvido	39,5± 33,9	9	0.2%	2± 2,9
Transtornos oftalmológicos	21,6± 20,5	3	0.1%	6,7± 6,1
TOTAL		4492	100%	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

* Idade em anos: *censoring* em 31 de dezembro de 2011, exceto 33 óbitos hospitalares neste período

Tabela 21- Procedimentos realizados nos pacientes hemofílicos durante a internação segundo Idade média de permanência no período de 2004 a 2011 – Estado de São Paulo

DS_GRUPO	Média±Desv Idade (Anos)	Nº. AIHs	%	Média±Desv Dias Perm
Tratamentos clínicos (Hematologia)	25± 16,2	2.611	58,2%	5,6± 8,3
Tratamentos clínicos (outras especialidades)	34,6± 22,3	756	16,9%	9,9± 13,2
Consultas / Atendimento / Acompanhamentos	23,1± 16,6	212	4,7%	1,2± 1,6
Cirurgia do sistema osteomuscular	35,2± 20,9	165	3,7%	7,1± 9,3
Desidratação aguda	36,2± 15,6	104	2,3%	0,9± 1
Tratamentos clínicos (Cardiovascular)	60,3± 20,5	98	2,2%	6,5± 6,4
Cirurgia do aparelho digestivo, órgãos anexos e parede abdominal	34,6± 19,7	70	1,6%	6,8± 5,9
Outras cirurgias	52,7± 19,1	57	1,3%	6,5± 6,7
Cirurgia do aparelho geniturinário	35,8± 19,5	56	1,3%	4,7± 6,5
Tratamento em oncologia	46± 28,3	55	1,2%	7,5± 7,1
Tratamento de lesões, envenenamentos e outros	36,6± 23,9	51	1,2%	4,5± 4,4
Cirurgia do sistema nervoso central e periférico	26,4± 20,4	44	1%	11,7± 11,8
Tratamento em nefrologia	26,7± 18,8	40	0,9%	7,1± 7,8
Cirurgia do aparelho circulatório	57,4± 18,8	30	0,7%	12± 10,9
Cirurgia das vias aéreas superiores, da face, da cabeça e do pes	30,9± 24,2	29	0,6%	11,5± 18,5
Cirurgia obstétrica	29,8± 6,5	23	0,5%	4,3± 3,1
Cirurgia reparadora	25± 22,1	19	0,4%	3,6± 3,6
Cirurgia torácica	31,2± 22,8	16	0,4%	7,8± 7
Cirurgia em oncologia	51,1± 25,7	11	0,3%	6,3± 4,5
Cirurgia do aparelho da visão	61,1± 28,6	9	0,2%	2,1± 3,4
Parto e nascimento	24,8± 7,7	7	0,2%	2,4± 0,8
Continua...				

Continuação...

Pequenas cirurgias e cirurgias de pele, tecido subcutâneo e muco	42,4± 31,4	7	0,2%	9,8± 10,3
Cirurgia Múltipla	36,6± 22,8	4	0,1%	7,5± 6,5
Ações relacionadas à doação de órgãos e tecidos para transplante	39,1± 9	3	0,07%	0± 0
Ações relacionadas à doação de órgãos, tecidos e células	50,2± 18,6	3	0,07%	0± 0
Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante	24,3± 0	2	0,04%	13± 0
Cirurgia Endovascular de Alta Complexidade	33,3± 0	2	0,04%	5± 1,4
Cirurgia Vascular de Média Complexidade	68,9± 23,1	2	0,04%	5,5± 4,9
Coleta de material	14,5± 4,3	2	0,04%	0,5± 0,7
Busca ativa de doador/retirada de órgão	50,8± 0	1	0,02%	0± 0
Cirurgia de mama	25± 0	1	0,02%	6± 0
Transplante de órgãos, tecidos e células	24,3± 0	1	0,02%	19± 0
Transplantes/retransplantes/acompanhamento pós transplantes	27,5± 0	1	0,02%	0± 0
Cirurgia Endovascular Extracardiaca de Alta Complexidade e Alto Custo	40± 0	-	0,01%	15± 0
Total		4.492	100%	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

No período de 2004 a 2011, **tabela 21**, foi observado que as principais internações hospitalares quanto aos procedimentos realizados no período de 2004 a 2011, em 58,2% ocorreu para tratamentos clínicos relacionados a Hematologia, a maior faixa etária realizou Cirurgia Vascular de Média Complexidade e apresentavam faixa etária de 68,9± 23,1 anos, e quanto ao tempo de permanência os procedimentos que determinaram maior tempo de permanência foram para transplante de órgãos, tecidos e células (tempo em média de 19 dias) em 1 paciente e Cirurgia Endovascular Extracardiaca de Alta

Complexidade e Alto Custo (tempo em média de 15 dias) também em somente 1 paciente.

No período de 2012 a 2018 foi observado que as principais causas de internações hospitalares (AIHs) de acordo com os capítulos do CID, foram dos 1.023 pacientes hemofílicos internados, 55,1%, ocorreu por doenças do sangue, a maior faixa (51,8±19,7anos) por neoplasias e o maior tempo de permanência foi de 49,5±155,9 (19,6—118,6) dias foi devido a Transtornos mentais e comportamentais (**Tabela 22**).

Tabela 22– Diagnósticos das Internações hospitalares (AIHs) dos pacientes hemofílicos segundo (Idade, Dias de permanência (Média ± dp) no período de 2012 a 2018 – Estado de São Paulo

Capítulo CID 2012 - 2018	Média±Desv Idade (Anos) *	No. de AIHs	%	Média±Desv (IC95%) Dias Perm
Doenças do sangue	28,5±16,4	1.674	55,1%	5,9±7,6 (5,5—6,3)
Traumatismos	40,4±22,2	399	13,2%	4,4±7,7 (3,6—5,2)
Doenças do ap. Circulatório	58,2±23	124	4,1%	5,5±6,5 (4,3—6,7)
Doenças do sistema digestivo	40,8±18	119	3,9%	6,1±12,8 (3,8—8,4)
Doenças do ap. Geniturinário	43,2±23,7	116	3,8%	5,8±7,4 (4,4—7,2)
Doenças infecciosas	44,1±21,8	107	3,5%	12,6±14,5 (9,8—15,4)
Doenças respiratórias	39,5±25,9	82	2,7%	6,6±8,4 (4,8—8,4)
Doenças do sistema osteomuscular	36±19,2	74	2,4%	5±6,8 (3,4—6,6)
Neoplasias [tumores]	51,8±19,7	62	2,0%	9±14,6 (5,3—12,7)
Sintomas e sinais	31,6±16,5	60	1,9%	3,7±5 (2,4—5)
Transtornos endócrinos	62,3±17	57	1,8%	3,5±4,1 (2,4—4,6)
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	37,6±21,6	46	1,5%	5,3±7 (3,2—7,4)

Continua...

Continuação...				
Doenças do sistema nervoso	43,5±14,7	29	0,9%	12,1±12,7 (7,3—16,9)
Transtornos mentais e comportamentais	42,3±12,5	22	0,7%	49,5±155,9 (19,6—118,6)
Riscos potenciais	37,6±11,2	21	0,7%	2,8±6,6 (1,2—5,8)
Afecções obstétricas	31,8±7,8	17	0,6%	2,5±1,3 (1,8—3,2)
Malformações congênitas	20,3±13,4	16	0,5%	5,1±5,6 (2,1—8,1)
Doenças do ouvido	37,8±20	14	0,5%	1,4±1,8 (0,4—2,4)
TOTAL		3.039	100%	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

No período de 2012 a 2018 foi observado que as principais internações hospitalares quanto aos procedimentos realizados foram em 46,4% para tratamentos clínicos relacionados a hematologia, quanto a maior faixa etária as internações se deram para Tratamentos clínicos (Cardiovascular) para a faixa etária de 65,4±18,1 anos, e o maior tempo de permanência para Cirurgia do sistema nervoso central e periférico (18,2±25,1 (5,3—31,2) dias) (**Tabela 23**).

Tabela 23 – Procedimentos realizados nos pacientes hemofílicos segundo idade e média de permanência no período de 2012 a 2018 – Estado de São Paulo

Capítulo CID	Média±Desv Idade (Anos) *	No. de AIHs	%	Média±Desv (IC95%) Dias Perm
Tratamentos clínicos (HEMATOLOGIA)	29,3±16,4	1.494	46,4%	6,4±7,6 (6—6,8)
Tratamentos clínicos (outras especialidades)	43,2±23,3	565	17,6%	9,5±35,9 (6,5—12,5)
Consultas / Atendimentos / Acompanhamentos	27,5±18	302	9,4%	0,9±0,9 (0,8—1)
Cirurgia do sistema osteomuscular	45,1±22	166	5,2%	4,5±6,5 (3,5—5,5)
Tratamento de lesões, envenenamentos e outros, decorrentes de causas externas	40,7±18,2	33	4,2%	3,4±3,3 (2,9—4)
Outras cirurgias	41,9±22	111	3,5%	5,5±7,4 (4,1—6,9)
Tratamentos clínicos (Cardiovascular)	65,4±18,1	82	2,5%	4,6±5 (3,5—5,7)
Cirurgia do aparelho digestivo, órgãos anexos e parede abdominal	39±21	65	2,1%	6,9±8,6 (4,8—9)
Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante	25,1±3,9	41	1,3%	15,2±12,3 (11,4—19,1)
Tratamento em nefrologia	48,6±22,2	35	1,1%	8,8±10 (5,4—12,3)
Cirurgia do aparelho geniturinário	38,8±23,9	32	1%	2,5±2,3 (1,7—3,3)
Tratamento em oncologia	49,2±21,4	31	1%	10,1±13,6 (5,1—15,1)
Cirurgia do aparelho circulatório	31±21,2	25	0,8%	14,4±28,9 (2,5—26,4)
Cirurgia reparadora	32,4±19,6	25	0,8%	3,6±6 (1,2—6,1)
Cirurgia das vias aéreas superiores, da face, da cabeça e do pescoço	25,3±14	17	0,5%	2,2±2,5 (0,9—3,5)
Cirurgia do sistema nervoso central e periférico	34,6±21	17	0,5%	18,2±25,1 (5,3—31,2)
Pequenas cirurgias e cirurgias de pele, tecido subcutâneo e mucosa	49±23,1	15	0,5%	3,2±4,7 (0,6—5,8)
Cirurgia em oncologia	57,4±12,9	11	0,4%	6,3±7,2 (1,5—11,1)

Cirurgia do aparelho da visão	43,7±14,2	9	0,3%	1,1±1,3 (0,1—2,1)
Cirurgia obstétrica	31,8±10,2	9	0,3%	3,1±0,9 (2,4—3,8)
Cirurgia torácica	41,2±20,3	7	0,2%	3,9±4,3 (2—7,8)
Ações relacionadas à doação de órgãos e tecidos para transplante	32,4±7	6	0,2%	0,5±0,1 (0,4—0,6)
Bucomaxilofacial	24,6±8,9	6	0,2%	0,8±1,2 (0,4—2,1)
Parto e nascimento	31,8±9,3	6	0,2%	2,5±1,8 (0,7—4,3)
Transplante de órgãos, tecidos e células	30,2±13,9	3	0,1%	27±9 (4,6—49,4)
Cirurgia de mama	47,2±0	1	0,03%	1±0,1 (0—0)
Coleta de material	12,2±0	1	0,03%	3±0,1 (0—0)
Diagnóstico por endoscopia	29,7±0	1	0,03%	4±0,1 (0—0)
Métodos diagnósticos em especialidades	43,3±0	1	0,03%	1±0,1 (0—0)
TOTAL		3.217	100%	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

No período de 2012 a 2018 foram internados 1023 pacientes com hemofilia, destes, 578 estavam em profilaxia de longa duração, e 388 não estavam cadastrados na webcoagulopatias.

Quando comparadas somente as internações dos grupos em profilaxia de longa duração com os não registrados na webcoagulopatias (que, portanto, não devem receber profilaxia nem são acompanhados nos Centros de tratamento de hemofilia), as principais causas de internação de acordo com o CID diferem. No grupo que faz a profilaxia, as internações ocorrem por doenças do sangue em 75%, seguida de traumatismo em 4%. Já no grupo sem registro na web a principal causa são os traumatismos em 28% seguida das internações que ocorrem por doenças do sangue em 22%, somando um total de 50%. No grupo em profilaxia as internações com maior tempo de permanência foram pelas doenças do sistema nervoso (em média 16,5 dias), enquanto no grupo sem registro o tempo de permanência mais prolongado foi de 98,4 dias por transtornos mentais e comportamentais (**Tabela 24**).

Tabela 24 – Diagnóstico dos pacientes hemofílicos durante internação segundo tipo de profilaxia e situação do cadastro na Webcoagulopatia no período de 2012 a 2018 no Estado de São Paulo

CAPITULO	Profilaxia LD (AIHs)	(%)	Profilaxia LD (dias de perm) média	Sem cadastro na Web	(%)	Sem Cadastro Web (dias de perm)média	p
Doenças do sangue	1.242	75%	5,5±7 (5,1—5,9)	253	22%	7±9,5 (5,8—8,2)	0,004
Traumatismos	72	4%	5,2±8,6 (3,2—7,2)	314	28%	4±7,4 (3,2—4,8)	0,231
Doenças do sistema digestivo	59	4%	6,2±8,5 (4—8,4)	51	4%	6,5±17,3 (1,6—11,4)	0,907
Doenças do sistema osteomuscular	44	3%	5,4±7,2 (3,2—7,6)	26	2%	5±6,6 (2,3—7,7)	0,82
Doenças infecciosas	43	3%	12,1±12,8 (8,2—16)	62	5%	11,8±12,2 (8,7—14,9)	0,904
Sintomas e sinais	34	2%	2,6±2,8 (1,6—3,6)	20	2%	6,3±7,2 (2,9—9,7)	0,008
Doenças do ap. Geniturinário	32	2%	5,3±6,8 (2,8—7,8)	80	7%	6±7,5 (4,3—7,7)	0,65
Doenças respiratórias	28	2%	5,5±5,8 (3,3—7,7)	52	5%	7,3±9,5 (4,7—9,9)	0,364
Neoplasias [tumores]	23	1%	9,3±13,5 (3,5—15,1)	39	3%	8,8±15,3 (3,8—13,8)	0,898
Doenças do ap. Circulatório	21	1%	8,5±11 (3,5—13,5)	99	9%	4,9±5 (3,9—5,9)	0,023
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	17	1%	6,5±5,5 (3,7—9,3)	27	2%	4,7±8 (1,5—7,9)	0,423
Doenças do sistema nervoso	17	1%	16,5±14,2 (9,2—23,8)	12	1%	5,8±6,7 (1,5—10,1)	0,022
Doenças do ouvido	10	1%	1,6±2,1 (0,1—3,1)	4	0%	1±0,8 (1—2,3)	0,621
Malformações congênitas	7	0%	4,3±4,6 (0—8,6)	9	1%	5,8±6,5 (0,8—10,8)	0,621
Transtornos mentais e comportamentais	7	0%	10,3±10,9 (7,2—20,4)	9	1%	98,4±243 (38,4—285,2)	0,342
Transtornos endócrinos	6	0%	4,3±2,8 (1,4—7,2)	51	4%	3,5±4,2 (2,3—4,7)	0,653
Riscos potenciais	5	0%	6,6±13,7 (4,4—23,6)	15	1%	1,7±1,4 (0,9—2,5)	0,236
Afecções obstétricas	-	0%	0	17	1%	2,5±1,3 (1,8—3,2)	&
TOTAL	1.667	100%		1.140	100%		

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

*Subtraídas desta soma os grupos que estavam registrados na webcoagulopatias, mas em tratamento sob demanda e sem profilaxia, pelo número pequeno. Teste t-Student; & não há casos para estimar

Na **tabela 25**, na comparação entre os dois períodos estudados vale ressaltar que alguns dados são similares como número de pacientes internados (n=1353) e (n=1023) e média de permanência em torno de 5 dias. Por outro lado, dados como número de internações (4.437) e (2976), internações por doenças do sangue (2841) e (1674), internações por doenças do sistema osteomuscular (156) e (74), procedimentos relacionados a hemofilia e até mesmo cirurgia do

sistema osteomuscular se mostraram estatisticamente diferentes, pois provavelmente a distribuição não foi semelhante entre os períodos.

Tabela 25- Comparação das internações entre os 2 períodos estudados (2004 a 2011 e 2012 a 2018) quanto ao número de internações, dias de permanência, média de idade, principais causas de internação, e procedimentos realizados

DADOS	Período		(p)
	2004 a 2011	2012 a 2018	
No de pacientes internados	1353	1023	
Nº de internações	4.437	2.976	7.413
Média Permanência: (IC95%)	5,1±3,4 (4,9-5,2)	4,9±3,7(4,7-5,1)	0,016
Internações por Doenças do sangue (%)	2841 (63.2%)	1674 (55 1%)	
Internações por Doenças do sistema osteomuscular (%)	156 (3.5%)	74 (2,4%)	<0,001
Procedimentos relacionados a Hemofilia (%)	2611 (58,2%)	1494 (46,4%)	
Cirurgia do sistema osteomuscular	165 (3,8%)	166 (5,2%)	

FONTE: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

5.3 Mortalidade

No ano de 2014 o maior número de óbitos dentre os pacientes hemofílicos ocorreu na faixa etária de 30 a 39 anos, correspondendo a 33,33% dos pacientes e 22,22% se encontravam na faixa de 50 a 59 anos. Não houve óbitos na faixa de 5 a 9 anos e de 40 a 49 anos enquanto nas demais faixas, apenas 1 paciente faleceu (**tabela 26**).

Considerando os pacientes portadores de hemofilia que vieram a óbito no ano de 2004, 77,78% são do sexo masculino e 22,22% não possuem dados. Dada a raça da população analisada, 88,89% dizem respeito a brancos, enquanto 11,11% são pardos e 8,33% não possuem informações.

No ano de 2018, em relação aos pacientes hemofílicos que vieram a óbito foi observado que o maior número ocorreu na faixa dos 60 anos ou mais, correspondendo a 50% dos pacientes. Os pacientes com idades entre 20 e 29 anos e 40 a 49 anos corresponderam a 16,67% dos casos, cada um. As faixas de 10 a 14 anos e de 30 a 39 anos não tiveram óbitos no ano de 2018.

Em relação à escolaridade dos pacientes analisados, 33,33% possuem de 8 a 11 anos de formação, enquanto 25,00% não possuem informações registradas. Além disso, em 16,67% dos pacientes só possuem de 1 a 3 anos bem como um outro grupo com 12 anos ou mais de formação. Foi identificado que apenas 8,33% dos pacientes possuem de 4 a 7 anos de escolaridade.

Tabela 26 - Dados Sociodemográficos dos pacientes hemofílicos que foram a óbito nos anos de 2004 e 2018 no Estado de São Paulo

Variáveis	ANO			
	2004		2018	
	N (9)	%	N (12)	%
Faixa Etária				
5 a 9 anos	0	0,00	1	8,3
10 a 14 anos	1	11,1	0	0,00
20 a 29 anos	1	11,1	2	16,7
30 a 39 anos	3	33,3	0	0,00
40 a 49 anos	0	0,00	2	16,7
50 a 59 anos	2	22,2	1	8,3
60 a 69 anos	1	11,1	3	25,0
70 anos e mais	1	11,1	3	25,0
Sexo				
Masculino	7	77,78	10	83,33
Ignorado	2	22,22	2	16,67
Raça				
Branca	8	88,89	7	58,33
Parda	1	11,11	4	33,33
Sem informação	0	0,00	1	8,33
Estado Civil				
Solteiro	3	33,33	7	63,64
Casado	2	22,22	3	27,27
Viúvo	2	22,22	0	0,00
Continua...				

Continuação...				
Separado	2	22,22	1	9,09
Escolaridade				
Nenhuma	1	11,11	0	0,00
1 a 3 anos	0	0,00	2	16,67
4 a 7 anos	3	33,33	1	8,33
8 a 11 anos	1	11,11	4	33,33
12 anos e +	2	22,22	2	16,67
Sem informação	2	22,22	3	25,00

FONTE: DATASUS – SIM.

Na **tabela 27**, que se refere a distribuição de óbitos de hemofílicos por ano e faixa etária no período de 2004 a 2018, dos 161 pacientes analisados, a maioria (67) possuíam de 40 a 59 anos, 40 estavam na faixa entre 60 a 79 anos, 29 na faixa entre 20 a 39 anos, 12 possuíam de 1 a 9 anos, 7 estavam na faixa entre 10 a 19 anos e 6 possuíam 80 anos ou mais.

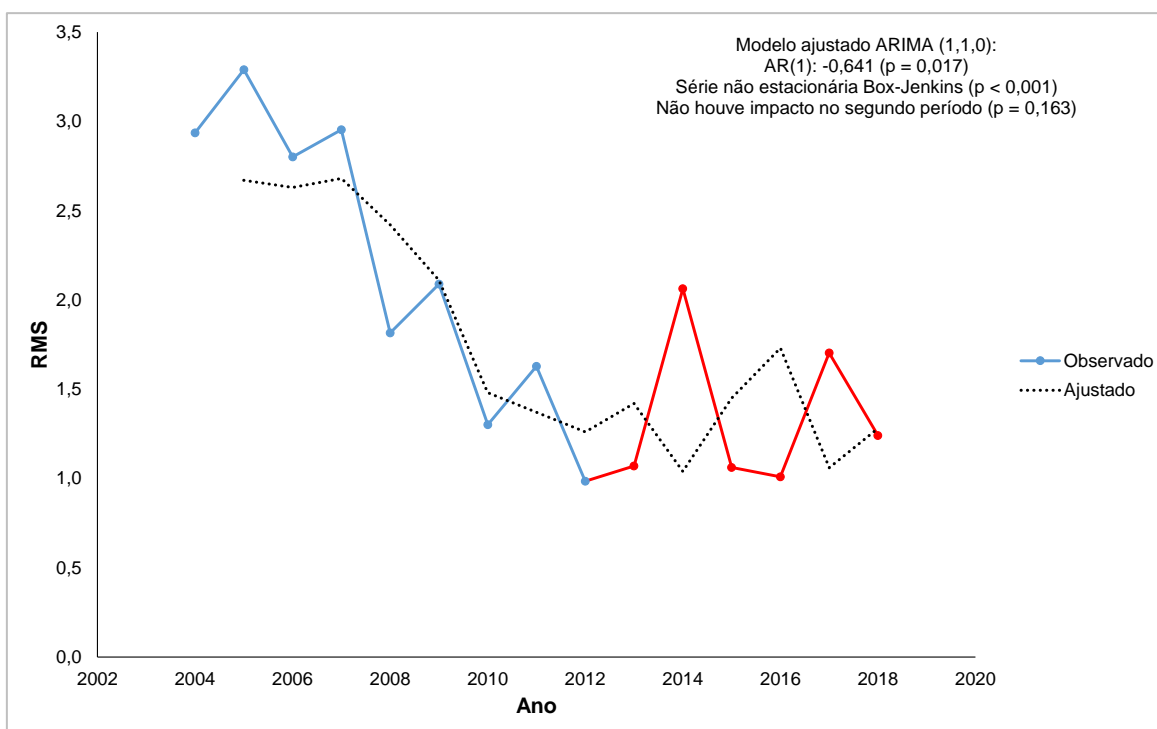
Tabela 27 - Distribuição de óbitos de hemofílicos por ano e faixa etária no Período de 2004 a 2018 no Estado de São Paulo

Ano do Óbito	<1 a 9 anos	10 a 19 anos	20 a 39 anos	40 a 59 anos	60 e 79 anos	80 anos e +	Total
2004	0	1	4	2	1	1	9
2005	0	0	4	5	2	0	11
2006	0	1	3	6	1	0	11
2007	2	2	1	5	3	0	13
2008	1	0	2	2	4	0	9
2009	1	0	1	7	3	0	12
2010	1	0	1	3	3	0	8
2011	1	0	2	6	2	0	11
2012	1	0	2	3	1	0	7
2013	0	1	0	4	3	0	8
2014	2	0	4	6	4	0	16
2015	1	0	1	6	1	0	9
2016	0	1	0	3	4	1	9
2017	1	1	2	6	5	1	16
2018	1	0	2	3	3	3	12
Total	12	7	29	67	40	6	161

FONTE: DATASUS- SIM.

As taxas de mortalidade padronizadas dos hemofílicos no estado e São Paulo no período de 2004 a 2018 se mostraram superiores às taxas da população geral no mesmo período. No início do período analisado a taxa atinge o valor de 3,29 no ano de 2005 e 0,98 em 2012, mostrando tendência de queda, mas com alterações anuais acentuadas (**Gráfico 5**). O ajuste do modelo mostrou tendência de queda da Razão de Mortalidade Padronizada ao longo dos anos ($pB-J < 0,001$), não havendo estatisticamente alteração no padrão da série entre os períodos 2012 e 2018 ($p = 0,163$).

Gráfico 5 – Razão de Mortalidade Padronizada (RMP) em Hemofílicos no Estado de São Paulo, ajuste do modelo de tendência e teste do impacto nas taxas entre os períodos – Período de 2004 a 2018



FONTE: DATASUS – SIM.

Dos 161 óbitos de pacientes hemofílicos entre 2004 e 2018, foi observado na **tabela 28**, que a maioria dos pacientes (87) se enquadram na Linha causas associadas. Foram óbitos por causas diferentes da hemofilia, mas que tiveram como agravante a hemofilia como pré-existente. Além disso, 70 pacientes faleceram por hemofilia como causa básica.

Tabela 28 - Distribuição de óbitos segundo tipo de causa da DO onde constou hemofilia e ano e CID – Causa Básica e Linhas

ANO	Causa básica da morte	Causa intermediária	Causa associada*	Total
2004	5	0	4	9
2005	2	2	7	11
2006	5	0	6	11
2007	6	0	7	13
2008	6	1	2	9
2009	7	0	5	12
2010	4	0	4	8
2011	6	0	5	11
2012	1	0	6	7
2013	5	0	3	8
2014	6	1	9	16
2015	4	0	5	9
2016	4	0	5	9
2017	6	0	10	16
2018	3	0	9	12
TOTAL	70	9	87	161

FONTE: DATASUS – SIM.

*Estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu.

Dos 70 pacientes que faleceram tendo como causa básica hemofilia (vide **Tabela 28**), os mesmos também apresentaram outras causas de morte associadas, sendo que em 15,5% a mortalidade ocorreu por hemorragia intracraniana, em 11,3% por doenças do aparelho digestivo, e em 11,4% por outras causas variadas que não as mencionadas (**Tabela 29**).

Tabela 29 – Causas intermediárias de óbitos em pacientes que faleceram como causa básica hemofilia no período 2004 a 2018 no estado de São Paulo

Causa básica	N	%
Hemorragia intracraniana	26	15.5%
Doenças do aparelho digestivo	19	11.3%
Doenças do aparelho respiratório	16	9.5%
Doenças do aparelho circulatório	12	7.2%
Demais hemorragias	11	6.5%
Hepatites	11	6.5%
HIV Aids	9	5.4%
Demais doenças do fígado	8	4.7%
Choque*	7	4.2%
Parada respiratória	7	4.2%
Anemia	6	3.6%
Cirrose hepática	5	2.9%
Septicemia	5	2.9%
Insuficiência renal**	4	2.4%
Hipertensão intracraniana	3	1.8%
Outros***	19	11,4%
Total	168	100%

FONTE: DATASUS – SIM.

*Choque: hipovolêmico, cardiogênico ou não especificados.

**Insuficiência Renal: Aguda, crônica ou não especificada.

***Outros: são 19 causas diferentes que não as especificadas acima.

6 DISCUSSÃO

Pela primeira vez foi analisado o perfil dos hemofílicos no estado de São Paulo, abrangendo dados de registros ambulatoriais, dados de internações hospitalares, e dados do sistema de informação sobre mortalidade. O programa de registro dos pacientes com coagulopatias, o Hemovida *Web* Coagulopatias foi iniciado em 2009 em todo o Brasil. No estado de São Paulo foram cadastrados no período de 2009 a 2018 o total de 2.724 pacientes hemofílicos em acompanhamento nos Centros de tratamento de hemofilia deste estado, sendo 82,4% com hemofilia A e 17,6% com hemofilia B. Participam dos programas de profilaxia primária ou secundária de longa duração 88,9%, e 3,7% evoluíram com inibidores, sendo que 37,2% são graves, 20,1% moderados, e 17,9% apresentam a forma leve da doença. O comprometimento osteoarticular foi relatado em 35,9% do grupo registrado. O uso de fatores de coagulação ou tratamento de imunotolerância de forma personalizada foi gradativo, principalmente a partir da implementação oficial do programa pelo governo, em 2012.

No período estudado, de 2009 a 2018 foram internados o total de 1.421 hemofílicos, ocorrendo 5,3 internações (AIHs) por paciente com a duração média de 6 dias e idade média de 29 anos nas internações. O programa de governo para tratamento profilático de longa duração, uso domiciliar e imunotolerância foi implementado em 2012. Comparados os períodos pré (2004 a 2011) e pós profilaxia (2012 a 2018), os resultados mostram que no período pré profilaxia, 63% as internações foram por CID de doenças do sangue (com 2.841 internações) e que, em 58%, os procedimentos realizados se relacionavam a tratamento clínico em hematologia – provavelmente pela falta de um programa bem estruturado para tratamento destes pacientes – relacionados a uso de fatores de coagulação.

No período pós profilaxia, 55% foram internados por CID de doenças do sangue, e 46% para procedimentos relacionados a tratamento clínico em hematologia. Quanto a cirurgias osteoarticulares no período pré profilaxia, a média de idade foi 35,2 (DP 20,9) anos, e no pós profilaxia, 45,1 (DP 22 anos),

o que pode indicar um comprometimento articular mais tardio. Verificamos que 37% dos internados não são registrados na *webcoagulopatias* e internaram em quase 30% por traumatismo, e que em 22%, por doenças do sangue os quais, pela falta do acompanhamento adequado, podem ter mais episódios de sangramento.

Quanto à mortalidade dos pacientes com hemofilia baseado nos dados coletados no estado de São Paulo, foi observado um aumento significativo na faixa etária dos pacientes do ano de 2004 para o ano de 2018, visto que em 2004 a maior ocorrência (33%) dos óbitos aconteceu na faixa dos 30 a 39 anos, e em 2018, essa faixa etária aumentou para 60 anos ou mais, contando com mais de 50% dos pacientes estudados. Quanto à distribuição dos óbitos por faixa etária, a maioria dos pacientes observados (41,61%) possuíam de 40 a 59 anos. As razões de mortalidade padronizadas foram, em 2004, de 2,94 e em 2018, de 1,24. Dos 70 pacientes que faleceram por hemofilia como causa básica e, também, 15,5% apresentaram hemorragia intracraniana. Ainda que de forma incipiente, esses resultados sugerem que o uso de fatores de coagulação na abordagem dos hemofílicos proporciona a melhora ao longo do tempo e que o aprimoramento do tratamento auxilia na longevidade dos pacientes.

As limitações aqui encontradas abrangem variados aspectos. Em relação a *webcoagulopatias*, os dados analisados dependem do preenchimento adequado por parte da equipe de atendimento nos Centros de tratamento de hemofilia bem como da maneira como estes dados serão decodificados pelo governo – no caso do estado de São Paulo, pela Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde (CCTIES), da Secretaria de Estado da Saúde do governo do estado de São Paulo. Esta equipe de atendimento é multidisciplinar abrangendo não somente médicos e enfermeiros, mas também farmacêuticos e fisioterapeutas que estão envolvidos desde o atendimento até a dispensação e controle do uso dos fatores de coagulação. Quanto às limitações da coleta dos dados de hospitalização, um dos mais importantes foi a quantidade de pacientes que foram internados e não estavam cadastrados na *webcoagulopatias*, gerando-se questionamentos sobre se internaram por outras coagulopatias, a qualidade do diagnóstico, e se poderiam estar fora da *webcoagulopatias* mas em profilaxia ou, ainda, em uso sob demanda. Em

relação, ainda, à mortalidade, a análise do SIM também depende do preenchimento correto, o que pode dar margem a erros, principalmente referente às causas de morte e ao uso de códigos corretos.

6.1 Webcoagulopatias

Como referido, o programa de doenças hemorrágicas no Brasil é realizado através do registro nacional do Ministério da Saúde, implementado pelo programa HEMOVIDAWeb Coagulopatias - HWC (Barca et al., 2010). A Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados - CPNSH, em parceria com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS sistematiza as informações e permite o monitoramento dessas doenças e suas complicações, contribuindo para o planejamento das ações do Programa (Rezende et al., 2017).

O programa foi iniciado em 2009 no Estado de São Paulo, quando foram cadastrados 2.045 pacientes com hemofilias A ou B, que fizessem acompanhamento nos Centros de tratamento de hemofilia. Nos anos seguintes ocorreu um incremento de 3,2% em média por ano, sendo que o maior número de pacientes cadastrados no programa ocorreu em 2015, quando foram incluídos 108 pacientes e, mais tarde, em 2017, com 87 pacientes, e 2010, com 86, totalizando 2.724 pacientes em 2018 (**Tabela 1**).

De acordo com dados do IBGE (2021)¹³, a população estimada do Estado de São Paulo é de 46.649.132 pessoas. Para fins comparativos, a Austrália apresenta uma população atual de 25.704.340¹⁴, e o Canadá, de 38.246.108¹⁵. Vale ressaltar que, de acordo com Brown (et al., 2020), o número de hemofílicos no país em 2018 era de 1.956 e, ainda de acordo com o Registro Canadense de Hemofilia foram identificados 3.216 pacientes com hemofilia A, e 718 pacientes com hemofilia B (Rohan et al., 2020). Estes números demonstram a importância, em magnitude, de se estudar os dados referentes ao Estado de São Paulo.

¹³ Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp.html>>.

¹⁴ Disponível em: <<https://www.abs.gov.au/>>.

¹⁵ Disponível em: <<https://www150.statcan.gc.ca/>>.

Dentre o grupo analisado verificou-se que 82,4% das pessoas apresenta hemofilia A, e 17,6% hemofilia B (**Tabela 2**), assim como no Canadá, onde o número era de 1.978 indivíduos cadastrados no *Canadian Hemophilia Registry - CHR*, sendo 1.594 (81%) com hemofilia A, e 384 (19%) com hemofilia B (Walker et al., 1995). Dados similares foram encontrados nos registros australianos nos quais, de 753 pacientes com hemofilia registrados, 84,3% (635) apresentavam hemofilia A, e 15,7% (118) hemofilia B (Rejtő et al., 2016). Nesse sentido, observa-se que a proporção de pacientes com hemofilia A em relação à hemofilia B no estudo de O'Hara (et al., 2017) – aproximadamente 1 caso de hemofilia B para 3,5 de hemofilia A – são mais restritos do que os estudos epidemiológicos atuais, onde a proporção é mais próxima de 1:5 nos mais graves.

Neste período de acompanhamento, de 2009 a 2018, o maior número de hemofílicos se encontra na faixa etária de 20 a 39 anos, seguido das faixas de 10 a 19, e de 40 a 59 anos (**Tabela 4**). Em estudo publicado por Berntrorp (et al., 2017), onde foram coletados dados de mais de 5 países na Europa, como Bélgica, Itália, Espanha, Alemanha e França, do total de 1.658 pacientes, (1.346 com hemofilia A, e 312 com hemofilia B), a maior média de idade para hemofilias A e B estava na Bélgica (39,6 e 37,0 anos, respectivamente), e o menor foi encontrado na Espanha (26,2 e 30,5 anos respectivamente).

Dos 2.724 pacientes cadastrados na *webcoagulopatias*, 88,9% (n=2424) participam do programa de profilaxias primária e secundária de longa duração, e somente 6% estão em profilaxia de curta duração, ou sob demanda (**Tabela 5**). Já na Austrália (Brown et al., 2020), o tratamento profilático é usado em um quarto (25,1%) dos pacientes com HA moderada, e em 82,2% das pessoas com HA grave. No entanto, neste estudo, a adoção do tratamento profilático também difere por faixa etária, sendo que os pacientes pediátricos (com idade <12 anos) com HA grave são mais propensos a usar profilaxia do que adultos com HA grave (91,2% vs. 77,8%). Ressalta-se, ainda, que a proporção de pessoas que usam profilaxia diminui com o aumento da idade.

Quanto ao desenvolvimento de inibidores, de acordo com os dados coletados somente 3,7% dos pacientes cadastrados desenvolveram imunotolerância, dados similares aos apresentados por Cortesi (et al., 2021), em registro italiano onde 8,4% dos 1.340 pacientes com hemofilia A grave,

desenvolveram inibidores. Por outro lado, em publicação de dados Australianos, inibidores foram identificados em 16,1% da população de hemofílicos A (Brown et al., 2020). Este fato pode demonstrar que ocorreu uma subnotificação no sistema de registro nos pacientes na *webcoagulopatias* no Estado de São Paulo, embora no estudo de Berntorp (et al., 2016) a prevalência de inibidores diagnosticados tenha sido de 4,5%, semelhante à de um estudo em Portugal (4,7%) (Rocha et al., 2015).

Em relação ao grau de escolaridade no grupo analisado, 13,3% não era alfabetizado, a maioria 40,6% completou o Ensino Fundamental, e 46% completou os Ensino Médio e Superior, ou tem Pós-Graduação (**Tabela 6**). Demarca-se que na vida do hemofílico a obtenção de qualificações educacionais pode ser vista como um caminho para uma vida profissional sustentável. Adultos com HA grave perdem um número significativo de dias de trabalho, estão menos envolvidos em trabalho remunerado em tempo integral, e têm mais comprometimento ocupacional do que os homens na população em geral. Cassis et al., 2012). A perda de produtividade ocorre por: absenteísmo; mudança no trabalho ou ocupação, quando os sangramentos ou artropatia interferem no trabalho; número reduzido de horas trabalhadas ou aposentadoria antecipada, por motivo de doença e deficiência; e presenteísmo, quando a pessoa com HA está no trabalho, mas sua produtividade é reduzida por causa da doença (Wiktop et al., 2015).

Referente à gravidade da doença, segundo a *webcoagulopatias*, a maioria dos pacientes (n=2724), 37,2% (n=1012) são graves, 20,1% (n=548) moderados, 17,9% (n=488) são leves, e sobre 24,8% não houve teste ou o dado é ignorado (**Tabela 8**). Não foi realizada a distinção entre hemofilia A ou B quanto à gravidade. Em estudo da Áustria, Rejtő J (et al, 2019) registraram 753 pacientes hemofílicos, 39,0% dos pacientes (294) apresentam hemofilia grave, 11,3% (85) hemofilia moderada e 49,4% (372) hemofilia leve. Em estudo retrospectivo europeu (Berntorp et al., 2016) sobre dados de vida real relativos aos tratamentos da hemofilia, a proporção de pacientes com hemofilia A grave variou de 63% (Reino Unido) a 99% (Alemanha). No entanto, esta alta proporção na Alemanha foi devido a uma seleção ativa de pacientes com hemofilia A grave em

dois centros alemães. Para hemofilia B, a proporção de pacientes com doença grave variou de 14% (Bélgica) a 74% (Alemanha).

O uso dos concentrados de fatores de coagulação, sendo plasmáticos ou recombinantes, se tornou quase completamente sem risco quanto à possível transmissão de HIV, HBV e HCV (Ferrugia et al., 2009; Mauser-Bunschoten, 2007). Referente à vacinação para Hepatite B no grupo estudado, do total de pacientes acompanhados na *webcoagulopatias* (n=2724), em torno de 30% foram vacinados, 32% apresentam anti-Hbs reagente e Anti-Hbc, e apresentam reagente em 4,6%. Entretanto, este dado é ignorado em mais de 40% dos pacientes registrados. Em relação à hepatite C, do grupo registrado, 27 pacientes são reagentes e, ainda em relação a HIV, em torno de 2% dos pacientes são reagentes, 30% não reagentes, e em 50% este dado não foi testado (**Tabelas 10 e 12**).

Segundo Berntorp (et al., 2016), 5% da coorte registrou comorbidade pelo HCV (vírus da hepatite C), com a taxa mais alta na Itália (8%). Já no registro da Áustria, dos 753 pacientes com hemofilia, 188 pacientes (25,0%) foram infectados pelo HCV em algum momento de suas vidas, sendo que em 6,8% a infecção foi persistente e 6,5% têm infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Rejtó et al., 2019). Existem 30/294 (10,2%) pacientes com hemofilia grave que foram afetados pelo HCV (seja estado pós-HCV ou infecção ativa) e também sofrem de HIV. Ainda neste mesmo estudo, 13 (4,4%) pacientes com hemofilia grave estão infectados tanto pelo HCV quanto pelo HIV. (**Tabelas 11 e 13**).

A manifestação primária da hemofilia é o sangramento prolongado do sistema musculoesquelético e aproximadamente 80% dos eventos de sangramento são intra-articulares, sendo que dois terços são relatados nos joelhos, cotovelos e tornozelos (Lobet et al., 2014). Os sangramentos frequentes (de 2 a 3x em um período de seis meses) em uma mesma articulação estão associados com inflamação sinovial crônica, levando a redução da flexão e à mobilidade articular (Mulder et al., 2004). Sem abordagem adequada, a sinovite crônica pode levar a comprometimento a longo prazo da articulação através da artropatia hemofílica, levando a dor crônica, desconfiguração da articulação e limitação dela. (Blaben et al 2013).

No grupo estudado registrado na *webcoagulopatias* (n=2724) consta que 35,9% (n=978) desenvolveram comprometimento osteoarticulares, e dos que constam o dado, estes apresentam ao menos uma articulação acometida. Na Europa, até 70% dos adultos com hemofilia A experimentam dificuldades por algum comprometimento articular, e proporção semelhante é esperada na Austrália. (Berntorp et al., 2016; Brown et al., 2020). Dos pacientes acompanhados pelo programa de hemofilia no estado de São Paulo e que apresentam complicações osteoarticulares (n=978), 240 apresentam articulação alvo¹⁶, sendo que em 36 consta a realização de procedimento invasivo ortopédico, e em 27 o uso de cadeira de rodas, de bengala, ou de andador **(Tabelas 14-16)**.

No registro da Áustria (Rejtő et al., 2019) 29% dos pacientes apresentam artropatia, e estudos nos EUA referem que problemas nas articulações ocorrem em mais de 50% dos adultos com hemofilia grave (O'Hara et al., 2018). Em estudo espanhol pessoas com HA moderada ou grave apresentaram artropatia crônica em mais da metade (56%) dos doentes (Aznar et al., 2018). Dados holandeses também mostram que hemofílicos com 30 anos de idade ou mais relatam mais deficiências e menos aptidão física do que pessoas mais jovens e ao mesmo tempo têm também mais articulações envolvidas (Den Uijil et al., 2009).

De acordo com Srivastava (et al., 2020), o tratamento padrão para todos os pacientes com hemofilia grave é a terapia de reposição regular, ou profilaxia com fatores de coagulação para prevenir sangramento e deve ser iniciado, se possível, antes dos 3 anos de idade a fim de evitar complicações musculoesqueléticas devido ao sangramento recorrente nos músculos e articulações. Os registros referentes ao uso de fatores de coagulação para o tratamento dos pacientes cadastrados na *webcoagulopatias* constam nos gráficos de 1 a 4 na seção resultados. Nestes registros constam os dados referentes ao uso dos fatores de coagulação ao longo do tempo, e número de pacientes que utilizaram.

¹⁶ Articulação-alvo: três ou mais sangramentos espontâneos em uma única articulação em um período consecutivo de 6 meses. Onde houve ≤ 2 sangramentos articular dentro de um período consecutivo de 12 meses, a articulação não é mais considerada alvo (Blanchette et al., 2003).

De acordo com Rezende (et al., 2017), nos primeiros meses após a implementação do sistema no Brasil, o número de pacientes registrados com todas as formas de coagulopatias hereditárias aumentou 30,8%, passando de 11.040 em dezembro de 2007, quando os registros ainda eram realizados em planilhas do *Excel*, para 14.436 pacientes em dezembro de 2009, primeiro ano da implementação da Hemovida *webcoagulopatias*. Após 7 anos houve um incremento de 90,8% no registro de pacientes com todas as formas de coagulopatias hereditárias (de 11.040, em dezembro de 2007 para 21.066, em dezembro de 2014), englobando todo o território nacional.

De forma paralela é possível verificar o incremento no uso dos fatores de coagulação no estado de São Paulo. Referente ao registro da infusão de fator VIII (**Gráfico 1**), no período de 2009 a 2018 vale ressaltar que as quantidades de UIs infundidas por ano apresentou um pico em 2013, quando mais de 1.400 pacientes faziam uso de 100.000.000 de UI por ano de infusão, totalizando o volume de 71.500 UI por paciente por ano. Em estudo italiano publicado por Cortesi (et al., 2021), baseado nos dados do registro nacional das coagulopatias congênitas, foi avaliado o consumo de FVIII para 2017 associado ao regime de profilaxia, excluindo os consumos associados à tolerância imunológica.

Neste estudo foram coletados dados dos planos terapêuticos de 1.340 pacientes hemofílicos, sendo 72,7% com HA e, entre os pacientes com HA em profilaxia, a média do consumo de FVIII UI por pessoa-ano, com base no regime prescrito, aumentou com a idade. A média do consumo individual variou de 123.127 UI em 8,9% dos pacientes na faixa etária de 0-6 anos, a > 460.000 UI (21%) para pacientes na população adulta. Estas diferenças podem se relacionar ao fato de já ter sido implementado, na Itália, o conceito de terapia personalizada, que consiste no ajuste de dose não somente em UI/Kg de peso, mas também nas diferenças entre cada paciente quanto ao padrão de sangramento; ao comprometimento do sistema musculoesquelético; à intensidade e frequência de atividade física; à farmacocinética do fator de coagulação, “*trough level*”¹⁷; e à idade.

¹⁷ *Trough level*= nível basal mínimo dos fatores de coagulação para se evitar sangramento quando em uso de profilaxia.

No grupo dos pacientes cadastrados na *web* coagulopatias no Estado de São Paulo, a partir de 2013 o registro das doses de infusão de fator VIII recombinante foram crescentes, atingindo um pico, em 2018, de 1.100 pacientes com hemofilia A em uso, totalizando 150.000.000 UIs ou seja, uma dose em torno de 136.360 UI/ paciente por ano de infusão (**Gráfico 2**). Este aumento ocorreu, provavelmente, devido ao maior acesso ao produto incluído no programa de tratamento das Coagulopatias Hereditárias. Quando comparados aos dados publicados no *Annual Global Survey (2020)*¹⁸, em termos de volume e de número populacional, seria possível fazer uma comparação entre o Estado de São Paulo e a Argentina, onde o consumo total de fator VIII recombinante no ano de 2020 foi de 7.200.000 e ao Canadá, que foi de 177.886.337.

No grupo analisado referente ao registro na *web*coagulopatias no Estado de São Paulo sobre o Registro da infusão de fator IX no período de 2009 a 2018, a partir de 2009 as doses de fator IX atingiram um pico de utilização em 2016 com a dose de 30.000.000 de UIs/ano (dose de 100.000UI/ paciente/ ano), e o maior número de hemofílicos registrados em uso foi de quase 350 pacientes em 2009 (**Gráfico 4**).

Em comparação com países como Austrália, o consumo de fator IX plasmático foi de 549.000 UI/paciente/ano; vale ressaltar que neste país já consta a opção terapêutica do tratamento com fator IX recombinante bem como o fator IX recombinante de longa duração e que, somando todos estes, a quantidade total de fator VIII utilizada é de 26.725.250. No Canadá, o consumo de fator IX plasmático é de 3.455.584, pois os pacientes também já contam com as opções de tratamento com fator IX recombinante bem como com o fator IX recombinante de longa duração, e o consumo total de todos os tipos de fator IX foi de 50.345.309.

Os dados expostos quanto ao programa hemovida *web*coaguloptias referente ao uso dos fatores demonstram que, em volume, nossos números são similares a outros países tanto para tratamento de hemofilia A como para hemofilia B. No Brasil, o tratamento profilático não segue somente o esquema previamente padronizado, mas também tem sido gradativamente personalizado,

¹⁸ Disponível em: <<https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>>.

principalmente nos grandes centros. Para esta abordagem são considerados os episódios de sangramento espontâneo e atividades física e laboral do paciente, adaptados à farmacocinética, ou seja, à meia vida do fator em cada paciente e, ainda, à programação de reposição de fator tanto quantitativa quanto em frequência de reposição.

Com base no exposto, observa-se que o tratamento para hemofilia varia amplamente em todo o mundo, refletindo principalmente a situação socioeconômica dos países. Em países em desenvolvimento, a maioria dos pacientes não é diagnosticada, e muitos morrem prematuramente devido à falta de tratamento.

6.2 Hospitalização

O crescente uso da profilaxia gera altos custos, porém cabe analisar os impactos associados ao tratamento da hemofilia tanto da perspectiva do pagador quanto da sociedade. Os indivíduos afetados também incorrem em custos indiretos consideráveis, incluindo perda de produtividade, custos com tempo não pago dos cuidadores e deficiência de indivíduos hemofílicos. Outro aspecto importante a ser considerado é o perfil das internações que estes pacientes com doenças hemorrágicas raras apresentam, apesar de estudos como o de Smith e Levine (et al., 1984), que indicaram melhora na saúde, diminuição das taxas de hospitalização e de desemprego bem como diminuição do custo do atendimento entre pessoas com hemofilia após o acompanhamento em Centros de tratamento de hemofilia e uso de profilaxia.

No grupo avaliado (**Tabela 17**) foram internados, no período de 2004 a 2018, o total de 1.421 pacientes hemofílicos sendo que, em média, ocorreram 5,3 internações (AIHs) por paciente com a duração média de 5,7 ($\pm 4,5$ desvios padrão), e idade média de 29 anos nas internações. A partir de 2009, os pacientes foram registrados na *webcoagulopatias*, passando a receber tratamentos como profilaxia primária ou secundária de longa duração (LD) ou curta duração (CD), conforme os resultados já apresentados.

No entanto, o programa de governo que passou a atender esta demanda foi devidamente implementado em 2012. Para fins didáticos, dividimos os

períodos em 2 fases: (1) de 2004 a 2011 como pré profilaxia; (2) de 2012 a 2018 como pós profilaxia. Nos estudos de Rocha (et al., 2015) foram analisados um total de 103 pacientes, sendo 72 (69,9%) com hemofilia A, e 31 (30,1%) hemofilia B – eles foram acompanhados por 2 anos. Em média, cada paciente teve seis dias de internação hospitalar por ano. Durante o período do estudo houve 39,8% de redução nas internações hospitalares, o que pode estar relacionado à adoção da profilaxia.

Quando comparados os 2 grupos verifica-se que 95% dos pacientes foi internado no 1º período, pois 603 pacientes se superpõem nos 2 períodos, a idade foi em média de 24 anos no 1º período e de 28 anos no 2º (**Tabela 18**). Embora o tempo de permanência das internações tenha sido mais prolongado no período de 2012 a 2018 ($p < 0,001$), a média de permanência se mostrou similar, onde no primeiro (2004 a 2011) foi de 5,1 dias em média e o segundo, de 4,9 dias ($p = 0,018$). Em estudo americano com o objetivo de examinar os custos diretos e indiretos do tratamento da hemofilia entre pessoas com hemofilia A nos EUA, no geral, 34,2% dos pacientes com hemofilia A tiveram, ao menos, uma visita ao pronto-socorro, e 19,4% tiveram, pelo menos, uma internação (Zhou et al., 2015). O tempo médio de internação hospitalar para aqueles que foram hospitalizados foi de 5,5 dias ($dp = 5,9$) por ano.

O tratamento padrão para os hemofílicos é a profilaxia de longa duração, entretanto as informações sobre o efeito da profilaxia em hospitalizações e cirurgias são limitadas. Do total de 1.023 pacientes que foram internados, 57% também eram registrados no hemovida *webcoaguloptias* e estavam em profilaxia de longa duração. Por outro lado, chama a atenção que 38% não estavam cadastrados no programa, o que permite inferir que não faziam tratamento ou que, se faziam, era sob demanda.

Quando comparadas as idades, o grupo em profilaxia de longa duração tinha em torno de 30 anos, enquanto os pacientes sem cadastro na *web* tinham 46 anos (**Tabela 19**). Em publicação, ainda, de Zhou (et al., 2015), consta que os pacientes em tratamento profilático apresentam menos hospitalizações e menor tempo médio de permanência devido a evento de sangramento (3,9 vs. 7,8 dias quando comparado a aqueles em tratamento sob demanda).

No período de 2004 a 2011 (**Tabela 20**) foi observado que as principais causas de internação em 63,2% foram as doenças do sangue (com 2841 internações), provavelmente pela falta de um programa bem estruturado para tratamento destes pacientes. A maior faixa etária ocorreu nos pacientes com doenças do aparelho circulatório, na faixa etária de 53,9 (\pm 22,2) anos. Quanto aos principais procedimentos realizados estes foram relacionados a tratamento clínico em hematologia, em 58,2%, provavelmente relacionados a uso de fatores de coagulação (**Tabela 21**).

No período seguinte, de 2012 a 2018, o perfil das internações foi semelhante ao do período anterior, onde 55% foram internados por doenças do sangue, porém a maior faixa (51,8 \pm 19,7anos) ocorreu por neoplasias, e o maior tempo de permanência foi de 49,5 \pm 155,9 (19,6-118,6) dias, devido a transtornos mentais e comportamentais (**Tabela 22**). No estudo de Randuineau (et al., 2018), em análise retrospectiva realizado em pacientes hemofílicos internados no período de 1 ano, verificou-se que o custo dos fatores de coagulação por internação foi maior para os hemofílicos graves ($P = 0,015$) e para as cirurgias de grande porte ($P < 0,0001$). Os fatores de coagulação representam a maior parte do custo da hospitalização de um hemofílico, embora o custo de hospitalização possa variar de acordo com muitos fatores

Dor, ansiedade, depressão e outros aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde - QVRS são questões importantes para pessoas com hemofilia (Buckner et al., 2019). Em revisão sistemática e metanálise sobre doenças mentais em hemofilia realizada por Al-Huniti (et al., 2020), de vinte e oito estudos elegíveis foram incluídos um total de 2.926 hemofílicos, combinando os resultados de hemofilias A e B, sendo a gravidade relatada em apenas 59% da população total e que destes, 82% tinham hemofilia grave. A maioria dos regimes de tratamento foram descritos como terapia sob demanda em 40%, enquanto somente 28% como tratamento profilático e 32% não relataram regime de tratamento.

Das comorbidades relatadas, HIV, hepatite C, e artrite foram as mais frequentes. Os resultados que chamam a atenção estão relacionados à depressão e à ansiedade, sendo, a prevalência de sintomas depressivos maior nos hemofílicos (41,7%, 95% CI: 25,4% - 56,8%) do que na população geral dos

EUA – 22,9% que também se mostraram com risco aumentado de transtornos de ansiedade com um OR de 1,74 (IC 95%: 1,01 - 3,00). A prevalência de ansiedade / depressão em hemofílicos foi de 39,7% (IC95%: 34,7% - 45%) com OR de 2,60 (IC95%: 2,35 - 2,87), dados que indicam risco aumentado de ansiedade e depressão nestes pacientes. Nesse sentido, os médicos devem estar cientes do aumento de doenças mentais na hemofilia, incorporando a triagem para estes distúrbios em seus cuidados clínicos de rotina.

Pacientes com hemofilia cursam com eventos hemorrágicos recorrentes nas articulações, as hemartroses, sendo que no tipo severo podem atingir de 20 a 40 episódios por ano (Ljung et al., 1990). Os sangramentos recorrentes causam danos nos componentes articulares levando a uma condição conhecida como artropatia hemofílica (AH), considerada a mais importante causa de morbidade nos pacientes hemofílicos (Madhok et al., 1991). Em estudo americano (Berntorp et al., 2015), os pacientes com hemofilia podem ser admitidos para substituição de uma grande articulação (2,3 admissões por 1000 pacientes-ano), a procedimentos de membros inferiores e úmero (2,1 admissões por 1000 pacientes-ano), doença óssea, e artropatia (2,0 admissões por 1000 pacientes-ano) (D'Agiolella et al., 2018). A maioria das cirurgias articulares ocorre em pessoas com hemofilia moderada e grave.

No grupo analisado, as internações referentes às doenças osteomusculares no período de 2004 a 2011 (**Tabela 20**) foram na idade de $28,6 \pm 16,3$ anos, com período de permanência de $6,2 \pm 9,5$ dias, apesar de representarem somente em torno de 4% das internações. Quanto aos procedimentos realizados, ocorreram na idade de $35,2 \pm 20,9$ anos (**Tabela 22**). No período de 2012 a 2018, as internações referentes aos CIDs de doenças osteomusculares foram na idade de $36 \pm 19,2$ anos, e a cirurgia do sistema osteomuscular foi na idade de $45,1 \pm 22$ anos, representando de 2 a 5% das internações (**Tabelas 22 e 23**).

Devido ao longo período de ocorrência das internações, de 2004 a 2018, esta diferença na faixa etária das internações para os procedimentos pode demonstrar um acompanhamento mais eficaz, demonstrando uma maior sobrevida destes pacientes, mesmo com comprometimento articular. Outro ponto a ressaltar é que ao longo dos anos estes pacientes tiveram acesso

gradativo ao programa de profilaxia de longa duração e, principalmente os mais jovens, aos programas de profilaxia primária, o que pode explicar a faixa etária das internações.

Analisando os principais perfis de internações dos pacientes em profilaxia de longa duração e sem cadastro na *webcoagulopatias* (**Tabela 24**) verifica-se que quando comparadas as principais internações de acordo com CID, para o grupo dos pacientes em profilaxia de longa duração, as principais causas foram por doenças do sangue em 75% e idade média em torno de 28,4±16,1 (dp) anos; e traumatismos em 4,3% e idade média de 23±18,3 (dp) anos, sendo que os dias de permanência foram em torno de 5. O principal procedimento foi para tratamento clínico em hematologia, em 64% na idade de 29,4±15,9 (dp) em anos.

Quanto aos pacientes sem cadastro no *webcoagulopatias*, a principal causa de internação de acordo com o CID foram os traumatismos em 27,5% com idade de 45,5±21 (dp) anos, já as doenças do sangue representaram 22,2% das internações, na idade de 31,8±18,1 (dp) anos, porém com tempo de permanência de 7±9,5 (5,8-8,2) média, dp (IC 95%). Em relação aos procedimentos deste grupo, em 52% as causas são por tratamentos clínicos, em 25%, para tratamentos em hematologia, e em 17% e 10% para cirurgia do sistema osteomuscular. O perfil de idade também é mais avançado, variando entre 33 e 52 anos. Sabe-se que o tratamento profilático leva a menos episódios de sangramento e menores custos médicos, exceto para o fator de coagulação, e também a menores custos indiretos, em comparação com aqueles pacientes somente em tratamento episódico. (Zhou et al., 2015).

Foi realizada a comparação das internações entre os dois períodos estudados (2004 a 2011 e 2012 a 2018) (**Tabela 25**) quanto ao número de internações, dias de permanência, média de idade, principais causas de internação, e procedimentos realizados. Embora alguns dados tenham se mostrado semelhantes, outros foram estatisticamente diferentes. Este fato demonstra que a distribuição da doença não ocorreu da mesma maneira, e que pode ser decorrente de maior acesso ao SUS, dado que a maioria estão em profilaxia de longa duração e melhor acompanhamento clínico. Vale ressaltar que em nosso país, em estudo recente, nos últimos 5 anos, 58% dos pacientes com hemofilia e 68% dos cuidadores relataram não terem apresentado

dificuldades em se obter o concentrado de fator para tratamento (Lorenzato et al., 2019).

Outro aspecto importante comentado por autores como Hay (2013; Escobar, 2010; Rocha et al., 2015) é que, apesar da raridade da doença, os altos custos associados ao tratamento da hemofilia justificam a concentração de recursos e garantia do atendimento mais econômico e, em alguns países como Portugal, foi integrada uma rede nacional estratégia para uma “rede hospitalar mais coerente”. Este aspecto em nosso país ainda poderia ser aprimorado, tornando as informações mais integradas, o que facilitaria ainda mais o controle de custos e o uso de recursos na hemofilia.

6.3 Mortalidade

A expectativa de vida dos pacientes com hemofilia tem melhorado nas últimas décadas, em especial devido: aos fatores de coagulação terem se tornado mais purificados; a melhor abordagem dos pacientes; a criação e estruturação dos Centros de tratamento de hemofilia; atuação multidisciplinar; entre outros. Porém, em nosso país a introdução do tratamento profilático e o acesso aos fatores de coagulação foi estabelecido oficialmente como programa de governo em 2012. O fator mortalidade, dentro das coagulopatias, é de extrema relevância, uma vez que a taxa de mortalidade de pacientes hemofílicos é bastante expressiva em relação a outras doenças raras.

Em relação às faixas etárias dos óbitos de pacientes hemofílicos, o presente estudo demonstrou, com base nos dados coletados no estado de São Paulo, um aumento significativo na faixa etária dos pacientes do ano de 2004 para o ano de 2018, visto que em 2004 a maior proporção (33%) dos óbitos ocorreu na faixa dos 30 a 39 anos, enquanto em 2018 essa faixa etária aumentou para 60 anos ou mais, contando com mais de 50% dos pacientes estudados (**Tabela 26**). O aumento encontrado entre faixas etárias da mortalidade por Hemofilia em relação aos períodos de 2004 e 2018 é consoante com a literatura, uma vez que Chang (et al., 2014) demonstraram uma crescente idade de mortalidade de pacientes hemofílicos após o ano de 2005. A idade de mortalidade dos hemofílicos aumentou entre 2005 e 2009, em comparação 1997

e 2005.

Esses resultados sugerem que o uso de fatores de coagulação na abordagem dos pacientes hemofílicos proporciona melhora ao longo do tempo, e que o aprimoramento do tratamento auxilia na longevidade dos pacientes. Essa tendência também foi observada no estudo realizado com a população de hemofílicos na Itália (Tagliaferri et al., 2010), que analisou 443 pacientes portadores de hemofilia falecidos entre 1980 e 2007. O estudo mostrou que a taxa de mortalidade desta população foi reduzida durante os períodos 1990-1999 e 2000-2007, (SMR¹⁹ 1990-1999: 1.98 95% CI 1.54-2.51 e SMR 2000-2007: 1.08 95% CI 0.83-1.40), respectivamente, de tal forma que, durante o último período, a taxa de mortalidade se sobrepôs à da população geral. Junto a isso, a expectativa de vida em toda a população hemofílica aumentou, no mesmo período, de 64,0, em 1990-1999 para 71,2 anos, em 2000-2007, aproximando-se da população masculina em geral.

Considerando os pacientes portadores de hemofilia que vieram a óbito no ano de 2004, 77,8% são do sexo masculino e 22,2% não possuem dados. Dada a raça da população analisada, 88,9% dizem respeito a brancos, enquanto 11,1% são pardos. Já em 2018, em relação à raça da população analisada, 58,3% corresponderam a brancos, enquanto 33,3% eram pardos, e 8,3% não possuem informações (**Tabela 26**).

Em relação à escolaridade dos pacientes analisados em 2004, 33,3% possuem de 4 a 7 anos de formação, enquanto 22,2% possuem 12 ou mais. Além disso, 22,2% dos pacientes não possuem informações registradas sobre tal variável, e apenas 11,1% ou não possuem nenhuma escolaridade ou possuem escolaridade entre 8 a 11 anos. Já no ano de 2018, em relação à escolaridade dos pacientes analisados, 33,33% possuem de 8 a 11 anos de formação, enquanto 25% não possuem informações registradas. Além disso, 16,7% dos pacientes só possuem de 1 a 3 anos de escolaridade bem como um outro grupo com 12 anos ou mais. Foi identificado que apenas 8,33% dos pacientes possuem de 4 a 7 anos de escolaridade. (**Tabela 26**).

¹⁹ SMR= *standard mortality rate* – Razão de mortalidade padronizada.

Quanto à distribuição dos óbitos por faixa etária dos pacientes hemofílicos no estado de São Paulo no período de 2004 a 2018, foi encontrado que a maioria dos pacientes observados (41,61%) possuíam de 40 a 59 anos de idade (**Tabela 27**). Em estudo realizado em Taiwan, Chang (et al., 2014), em 2009 a idade média da mortalidade dos hemofílicos foi de 44,4 anos ($\pm 21,2$), o que não diferiu significativamente entre pacientes com hemofilia A e hemofilia B. Porém, para a população masculina em geral em Taiwan no mesmo ano, esta idade média foi de 68,1 anos. Quando analisada ao longo do período de 1997 a 2009, a taxa de mortalidade dos hemofílicos foi significativamente maior entre 2005 e 2009, quando comparado com as taxas entre 1997 a 2005 ($p=0,033$), sugerindo que o tratamento para a hemofilia melhorou ao longo dos anos, e o pico da idade da mortalidade dos hemofílicos foi entre 18 e 60 anos.

Em estudo com dados do Brasil (Jardim et al., 2019), em relação à idade, foi verificado que na faixa etária de 40 a 49 anos ocorreu a maior frequência de morte por hemorragia intracariana e, deste grupo, 33,6% e 12,4% estavam nas faixas etárias de 40-59 anos, e 0 a 4 anos. A causa de morte por hepatites C e B também foi mais frequente na faixa etária de 40 a 49 anos. No grupo analisado em relação à mortalidade no estado de São Paulo no período de 2004 a 2018 não houve diferenciação entre mortalidade intra hospitalar ou não. Porém, vale ressaltar que em publicação de Goel (et al., 2012) foi analisada a mortalidade hospitalar dos pacientes com hemofilia em 2007, e a idade média geral foi de 68,3 (intervalo interquartil: 47,7 - 81,4) anos, enquanto comparado à população geral do sexo masculino por morte intra hospitalar por todas as causas, o resultado foi de 72,3 (intervalo interquartil: 58,3 – 81,6) anos.

As razões de mortalidade encontradas no grupo analisado (**Gráfico 5**) foram baseadas na população total do Estado de São Paulo, e variaram de 0,98 a 3,29 no período de 2004 a 2018, apresentando no início deste período, em 2004, a taxa de 2,94 e, no último ano, em 2018, a taxa de 1,24. Apesar de mostrar oscilações ao longo do período, o ajuste do modelo mostrou tendência de queda da razão de mortalidade padronizada ao longo dos anos ($pB-J < 0,001$), porém não havendo estatisticamente alteração no padrão da série entre os períodos 2012 a 2018 ($p = 0,163$). É possível que a queda na razão de mortalidade padronizada ocorre simultaneamente à estruturação dos Centros de tratamento

de hemofilia no estado de São Paulo e se estabiliza após a introdução da profilaxia. O acompanhamento multiprofissional destes pacientes parece melhorar a sobrevida. A estagnação na mortalidade no período 2012 a 2018 pode ser explicada pelo aumento no número de hemofílicos graves e com mais idade que passaram a ter acesso aos serviços com a oferta da profilaxia.

Em publicação com dados referentes ao Brasil (Jardim et al., 2019), consta que a mortalidade geral dos pacientes com hemofilia foi 13% mais alta quando comparadas à população geral masculina onde, no período de 2000 a 2014, ocorreram 784 mortes; e as taxas padronizadas foram de 1,51 (IC95%:1,29-1,74) no período de 2000 a 2002, e de 0,89 (IC95%:0,74-1,04) no período de 2012 a 2014. Nesse sentido, nossos dados mostram valores diferentes, e o mesmo foi demonstrado por Hay (et al., 2021).

Em revisão sistemática publicada recentemente por Hay (et al., 2021), os resultados mostram números distintos devido a diferenças metodológicas que levaram a uma mistura de medidas utilizadas para capturar mortalidade que não são diretamente comparáveis. Os resultados incluíram taxas de mortalidade, que medem o número de mortes em uma população por ano e pode ser ajustada para idade ou outras variáveis, e razões padronizadas. De acordo com outros estudos apresentados nesta publicação os valores das taxas de mortalidade apresentaram grandes variações, e nem todos diferenciaram quanto à gravidade, tipo de hemofilia, ou presença de inibidor. Em publicação de Soucie (et al., 2000), na qual foi realizada revisão de prontuários, a taxa de mortalidade foi de 3,5/pacientes ano. Em dados publicados a partir da base de dados nacionais, como na publicação de Darby (et al., 1997), referente ao período de 1977 a 1999, as razões de mortalidade variaram de 0,6 (IC95% 0,5-0,7) a 3,1 (IC95% 1,1-5,2) bem como na publicação, de Plug (et al., 2006), em uma coorte prospectiva onde as razões de mortalidade padronizadas variaram de 1,3 a 5,1.

Dos 161 óbitos de pacientes hemofílicos entre 2004 e 2018, foi observado que a maioria dos pacientes (87) se enquadraram na Linha causas associadas (Resultados 4.3 - tabela 4), cujos óbitos tiveram causas diferentes da hemofilia, mas que possuíam como agravante a hemofilia como pré-existente. Além disso, 70 pacientes faleceram por hemofilia como causa básica. Esses resultados observados conversam com a literatura sobre o tema, uma vez que no estudo

realizado no período de 2000 a 2014 com a população Brasileira (Jardim et al., 2019), a hemorragia foi a causa de morte mais frequente, notificada em 32,4% pacientes hemofílicos. A morte devido a hemorragia foi a causa mais comum de mortalidade, especialmente em pacientes adultos com hemofilia.

Na presente análise, no período de 2004 a 2018, dos 70 pacientes que faleceram tendo como causa básica a hemofilia, 15,5% também apresentaram hemorragia intracraniana, e 11,3% doenças do aparelho digestivo, (**Tabela 28 e 29**). A hemorragia intracraniana é uma causa maior de sangramento fatal, e nos pacientes hemofílicos fatores de risco para hemorragia intracraniana são: a gravidade da doença; desenvolvimento de inibidores; infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); etnia caucasiana; sangramento intracraniano prévio; traumatismo craniano; e idade avançada (Witmer et al., 2011). Na publicação de Jardim (et al., 2019), quando a hemorragia intracraniana foi analisada de acordo com a idade, verificou-se que ocorreu uma diminuição de 17,2% (2000 a 2002) para 3,2% (2012-2014) para esta causa de morte na faixa etária de 0 a 4 anos, que pode estar relacionada à implementação precoce da profilaxia primária para os pacientes com hemofilia grave nesta faixa etária.

Em estudo retrospectivo nas populações da Europa e da Austrália, Loomans (et al., 2017) descreveram as taxas de mortalidade para sangramento intracraniano e analisaram os fatores de risco e comorbidades associadas a sangramento intracraniano fatal em pacientes com hemofilia A não grave. O sangramento intracraniano fatal em todas as idades dos pacientes participantes ocorreu com uma frequência 3,5 vezes maior em pacientes acometidos pela hemofilia A não grave em relação à população geral no período entre 1996 e 2010. Entre 1977 e 1999, em 11% dos pacientes com hemofilias A e B não graves falecidos no Reino Unido, a causa de óbito foi hemorragia intracraniana (Darby et al., 2007)

Como comentado por Hay (et al., 2021), estudar as taxas de mortalidade em uma doença rara é um desafio por muitas razões, entre elas: pequenos tamanhos de amostra são inevitáveis; relatos relevantes podem ser escassos; dados e terminologia heterogênea; falta de uma classificação adequada das causas de morte e falta de preenchimento correto podem impactar no registro adequado das mortes. No grupo estudado estes fatores podem ter influenciado

os resultados, principalmente o número total de mortes. Vale ressaltar que estas mortes poderiam ser notificadas aos Centros de tratamento de hemofilia, uma vez que estes pacientes recebem acompanhamento integral em relação aos seus tratamentos via *webcoagulopatias*.

Pontos importantes foram o histórico da estruturação dos Centros de tratamento de hemofilia e a implementação, em 2012, do tratamento profilático domiciliar e do programa de imunotolerância. Estas estratégias de tratamento parecem ter influenciado a taxa de mortalidade, bem como das internações hospitalares (Jardim et al., 2019). Quanto aos Centros de tratamento de hemofilia, já foi publicado que o acompanhamento dos hemofílicos pelos centros de tratamento para hemofilia têm um efeito significativo na redução da mortalidade em pacientes com coagulopatias, com eficácia comprovada na prestação de cuidados preventivos especializados (Soucie et al., 2000). Este autor relatou uma redução de 40% no risco de morte observada entre os pacientes hemofílicos acompanhados nos Centros de tratamento de hemofilia. Pode ser feita uma comparação com os serviços prestados em nosso país, onde é notável que seja possível fornecer serviços de saúde para uma maior proporção de pacientes gravemente afetados, não somente pela doença em si, mas também para comorbidades como hepatite, HIV e AIDS entre outras.

Além da experiência do manejo em coagulopatias no geral, os Centros de tratamento de hemofilia atuam com atendimento individualizado para os pacientes e valorizam a medicina preventiva porque as complicações são extremamente difíceis e dispendiosas de se tratar. Nestes locais, os pacientes têm acesso a equipes multidisciplinares que, quanto mais integradas, maior a eficácia e eficiência do programa de saúde. Outro aspecto que pode influenciar a mortalidade é a implementação do tratamento domiciliar, que facilita o tratamento precoce dos episódios de sangramento, porém, isto requer treinamento adequado e monitoramento próximo. Por outro lado, é necessário que se institua uma vigilância destes pacientes, encaminhando e acompanhando as intercorrências como as internações hospitalares, numa articulação dos serviços do SUS, no horizonte do atendimento integral.

CONCLUSÕES

1- O sistema Hemovida *webcoagulopatias*, demonstrou registrar de forma detalhada o acompanhamento dos pacientes com hemofilia nos Centros de tratamento de hemofilia no estado de São Paulo, no período de 2009 a 2018, proporcionando gradativamente maior acesso aos tratamentos com fatores de coagulação. No entanto, informações sobre vacinação para hepatites e sorologias para HIV e hepatites ainda precisam ser aprimoradas, já que muitos pacientes receberam no passado tratamento com concentrados de fatores de coagulação com qualidade não controlada.

2- Os resultados encontrados para as internações dos pacientes com hemofilia em tratamento profilático ou não, no período de 2004 a 2018 são respaldados na literatura quanto à faixa etária, causas das internações, e procedimentos. Porém, uma proporção considerável de pacientes que foram internados estavam fora do sistema *webcoagulopatias*. Uma regulação de referencia e contra-referencia, em que estes pacientes fossem identificados e encaminhados aos Centros de tratamento de hemofilia aprimoraria o acesso à profilaxia.

3- Quando comparados os dois períodos (2004 a 2011) e (2012 a 2018), as tendências das internações de pessoas com hemofilia ao longo do todo o período de 2004 a 2018 reflete tanto o maior acesso ao SUS como o registro mais cuidadoso e detalhado destes diagnósticos nas AIHs no período de 2012 a 2018.

4- Os dados de mortalidade encontram ressonância com a literatura, especialmente em relação à faixa etária, às razões de mortalidade, e às causas de morte.

5- O programa de governo implementado em 2021 pode ter, de certa forma, influenciado a mortalidade, pela facilitação do tratamento domiciliar.

6- É necessário que se institua uma vigilância destes pacientes, encaminhando e acompanhando eventos como as internações hospitalares e de mortalidade, numa articulação dos serviços do SUS, no horizonte do atendimento integral.

7- Defender as necessidades dos indivíduos com distúrbios hemorrágicos requer conhecimentos básicos e capacidade de diagnóstico e tratamento que, muitas vezes, não estão disponíveis em países com infraestruturas de saúde menos desenvolvidas. Além disso, demarca-se que esta abordagem adequada deve ser estruturada por um programa de registro nacional como o da hemovida *webcoaguloptias*, que vem se aprimorando em fornecer aos pacientes, médicos e governo uma visão das necessidades dos hemofílicos, constituindo uma ferramenta importante para orientar as políticas de saúde e o planejamento de recursos públicos para uma doença rara como hemofilia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Addis T. The effect of intravenous injections of fresh human serum and of phosphated blood, on the coagulation time of the blood in hereditary hemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1916; 14:19-23.

Al-Huniti A et al. Mental health disorders in haemophilia: Systematic literature review and meta-analysis. *Haemophilia*, 2020, 26: 431-442.

Almeida MF. O uso da técnica de linkage de sistemas de informação em estudos de coorte sobre mortalidade neonatal. *Rev Saúde Pública*. 1996, 30:141-7)

Alzobie A, et al. Establishing a harmonized haemophilia registry for countries with developing health care systems. *Haemophilia*, 2013 Sep; 19(5):668-73.

Antunes SV. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. *Haemophilia*, 2002; 8(3):199–204.

Aurea AP et al. Programas de Assistência Farmacêutica do Governo Federal: Estrutura atual, Evolução dos gastos com medicamentos e primeiras evidências de sua eficiência, 2005-2008. *Texto para Discussão n 1658*. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA. Brasília-DF.

Avina-Zubieta JÁ et al. Rheumatic manifestations of hematologic disorders. *Curr Opin Rheumatol*, 1998, 10(1):86-90.

Aznar JA et al. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. *Haemophilia*, 2018, 24(3): e136-e139.

Barca, DA et al. Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. *Cad. Saúde Colet*. 2010, Rio de Janeiro, 18 (3): 434-5.

Bendien WM, van Creveld S. Investigations of haemophilia. *Acta Brevia Neerl Physiol Pharmacol Microbiol*, 1935; 5:135-8.

Berntorp E et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2016; 23(1):105-14.

Berntorp E, Mauser-Bunschoten E, Jimenez-Yuste V, Spears JB. Comorbidities and inhibitors in adult patients with haemophilia: issues, costs and management strategies. *Eur J Haematol*. 2015, 95(Suppl 80):1-15.

Biittencourt SA, Camacho LAB, Leal MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad de Saúde Pública*. 2006;22(1):19-30.

BioMarin Pharmaceutical Inc. BioMarin Submits Marketing Authorization Application to European Medicines. *Agency for Valoctocogene Roxaparvovec to Treat Severe Hemophilia A*, 2019.

Bladen M et al. Factors affecting the Haemophilia joint health score in children with severe haemophilia. *Haemophilia*, 2013, 19:626-31.

Blanchette VS et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2014; 12:1935.

Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdolell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia*, 2003; 9 (Suppl. 1): 19-26.

Boadas A; Ozelo M. Haemophilia care in Latin America: Assessment and perspectives. *Haemophilia*, 2018, 1-7.

Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003; 361(9371):1801-9.

Brasil (a). Câmara dos Deputados Decreto-Lei nº 211, de 27 de fevereiro de 1967.

Brasil. Câmara dos Deputados. Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001.

Brasil. Câmara dos Deputados. Decreto nº 54.494, de 16 de outubro de 1964.

Brasil. Departamento de Atenção Especializada. Normas e Manuais Técnicos. *Manual de tratamento das Coagulopatias Hereditárias*. 1.^a ed. Série A, Brasília - DF, 2006.

Brasil. Diário Oficial da União. Decreto-Lei Nº 211, de 27 de fevereiro de 1967. Brasília – DF, 1967.

Brasil. Diário Oficial da União. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 364, de 16 de julho de 2021. Brasília - DF, 2021.

Brasil. Diário Oficial da União. Ministério da Saúde. Portaria nº 841, de 2 de maio de 2012. Brasília – DF.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de Sangue e Hemoderivados. *Fatores de Coagulação*. Relatório Estatístico, 2000

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 23, de 27 de maio de 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 841 de 02 de maio de 2012. Brasília – DF.

Brasil. Ministério da saúde. *Programa de Coagulopatias do Ministério da Saúde*. Brasília – DF, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. *Rede Física, Produção, Gastos Públicos com Hemoterapia e Consumo de Hemoderivados*. Caderno de Informação: Sangue e Hemoderivados, 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual de Hemofilia*. Brasília – DF, 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Ofício Circular nº 085/2013/CGSH/DAHU/SAS/MS. Brasília-DF, 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Ofício Circular nº 039/2012/CGSH/DAE/SAS/MS. Brasília – DF, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014. Brasília – DF, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de saúde especializada. *Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos*, 2008.

Brasil. Ministério da Saúde/SAES, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. *Hemovida Web Coagulopatias*, 2019.

Brasil. Portal Brasil. *Notícias sobre hemofilia*, 2013.

Brasil. Presidência da República. Lei nº 8.142/90. Brasília- DF, 1990.

Brown LJ et al. The societal burden of haemophilia A: A snapshot of haemophilia A in Australia and beyond. *Haemophilia* 2020; 26, Suppl. 5:3-10.

Buckner TW. Correlations between patient-reported outcomes and self-reported characteristics in adults with hemophilia B and caregivers of children with hemophilia B: analysis of the B-HERO-S study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019, Sep, 18;10:299; 10:299-314.

Cassis FR et al. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia*. 2012, 18(3):e101-114.

Centers for Disease Control and Prevention – CDC. *What is Hemophilia?* S/d Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>>.

Centro Brasileiro de Codificação de Doenças (CBCD). *Manual de Treinamento de Codificação em Mortalidade*. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.

Chang CY et al. Trends in the epidemiology, diagnosed age and mortality rate of haemophiliacs in Taiwan: a population-based study, 1997-2009. *Haemophilia*. 2014 Jul; 20(4):535-40.

Cortesi, PA et al. Variability of treatment modalities and intensity in patients with severe haemophilia A on prophylaxis: Results from the Italian national registry. *Eur J Haematol*, 2021, 107: 408– 415.

D'Angiolella LS, Cortesi PA, Rocino A, et al. The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. *Eur J Haematol*. 2018, 101:435-456.

Darby SC et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis. *C. Lancet*, 1997; 350: 1425-31.

Darby SC et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007; 110: 815- 825.

Den Uijl IE et al. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia*, 2009, 15(1):83-90.

Doherty, Tara M.; Kelley, Ashley. Bleeding Disorders. *StatPearls* [online], Aug 12
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541050/>>.

Dolan G et al. Enhancing haemophilia care through registries. *Haemophilia*, 2014; 20, (Suppl 4):121-9.

Edlund M. Menorrhagia-a symptom not sufficiently surveyed. The path to diagnosis and treatment lined with ambiguity and misunderstandings. *Lakartidningen*. 2001, Nov 28, 98(48):5505-6, 5509-10.

Escobar MA. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia*, 2010; 16 Suppl 3:29-34.

Eyster ME et al. The Pennsylvania hemophilia program 1973-1978. *Am J Hematol*. 1980, 9(3): 277-86.

Farrugia A, et al. Plasma fractionation issues. *Biologicals*, 2009, 37: 88 -93.

Fernandez-Palazzi F et al.: Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996: 328, 19-24.

Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, et al. Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-Qol) at a Brazilian blood center. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013, 35(5):314-318.

Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mildhemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421.

Gater A et al. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thromb Haemost.* 2011, 106(3):398-404.

Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia.* 2000 Jul; 6 Suppl 1: 34–7.

Goel G; Krishnamurti J Mortality, health care utilization and associated diagnoses in hospitalized patients with haemophilia in the United States: first reported nationwide estimates. *Haemophilia* 2012:18, 688-692.

Gonçalves, GA et al. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein* (São Paulo) [online]. 2017, v. 15, n. 3.

Hamerschlak N, Pasternak J. Doenças transmissíveis por transfusão. *Rev. Bras. Hematol hemoter.* 2005; 27(3):201-207.

Hay CR, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A – A systematic literature review. *J Thromb Haemost.* 2021; 19 (Suppl. 1):6-20.

Hirayama BA et al. Prevalence of symptoms in hemophilia carrier's incomparison with the general population: a systematic review. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Vol 41, October–December 2019, 349-355.

Hopff F. Ueber die Hämophilie oder die erbliche. Anlage zu tödtlichen Blutungen. *Inaugural-Abhandlung. Würzburg*: CW Becker; 1828.

Hsieh CY et al. Taiwan's National Health Insurance Research Database: past and future. *NHIR*, 3 May 2019:11, 349-358

Jardim LL et al. Mortality of patients with haemophilia in Brazil: First report. *Haemophilia* Vol 25, 146-e152, march 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13730>>.

Jones PK, Oscar D, Ratnoff MD. The changing prognosis of classic hemophilia (factor VIII "Deficiency"). *Ann Intern Med.* 1991, 114:641-648.

Khawaji M, Astermark J, Berntorp E Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol.* 2012, Apr; 88(4):329-35.

Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, Hemophilia Surveillance System Project I: Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005, 79(1):36-42.

Kumar R, Carcao M. Inherited abnormalities of coagulation: hemophilia, von Willebrand disease, and beyond. *Pediatr Clin North Am.* 2013, 60(6):1419-41.

Kurth AA, Ludwig G, Scharrer I. Prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment of von Willebrand syndrome in orthopedic trauma patients. *Orthopade*. 1999, Apr 28(4):366-74.

Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Brit J Haematol*. 1985, 59: 593-602.

Lewis JH et al. The relation of certain fractions of the plasma globulins to the coagulation defect in hemophilia. *Blood*. 1946, 1:166-72.

Linden, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos avançados*, 24:70, 2010, 31-69.

Ljung RC et al. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79(2):196-200.

Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*, 2008, 140(4):378-384.

Lobet S, Hermans C, Lambert C: Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*, 2014, 5:207-218.

Loomans J et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1115–22.

Lorenzato CS. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO study) in Brazil: Assessment of the psychosocial effects of haemophilia in patients and caregivers. *Haemophilia*. 2019 Jul; 25(4):640-650.

Lorio, A; Germini, F. et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries *Ann Intern Med. Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia*, 2019, Oct 171(8):540-546.

Macfarlane RG, Barnett B. The haemostatic possibilities of snake venom. *Lancet*, 1934; 2:985-7.

Madhok R et al. Haemophilic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50(8):588-91.

Mahlangu JN. Haemophilia care in South Africa: 2004-2007. *Haemophilia*, 2009 Jan; 15(1):135-41

Mannucci PM, Franchini M. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014; 19(3):407-14.

Mausser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia*, 2007, 13: 697-700.

Mazepa MA, et al. Network USHTC: Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood*, 2016,

127(24):3073-3081.

McCoy HE, Kitchens CS: Small bowel hematoma in a hemophiliac as a cause of pseudoappendicitis: diagnosis by CT imaging. *Am J Hematol*, 1991, 38(2):138-139.

Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 26(1):41-48.

Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia*. 2004, 10 Suppl 4:152-6.

National Hemophilia Foundation. *Hemophilia A*: an overview of symptoms, genetics, and treatments to help you understand hemophilia A. Disponível em: <<http://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-A>>.

Nijdam A, et al. Using routine Haemophilia Joint Health Score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed. *Haemophilia*. 2016, 22(1):142-7.

O'Hara S et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017, 12:106.

O'Hara S et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ VER*, 2018 Jan 8(1):1.

Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Med Reposit 1803, Clin Orthop Relat Res.*, 1996 Jul 328:4-6.

Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia*. 2008; 14 Suppl 3:170-6.

Pierce G, Iorio A. Past, present and future of haemophilia gene therapy: from vectors and transgenes to known and unknown outcomes. *Haemophilia*. 2018; 24:60-67.

Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da Hemofilia A. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55 (2009): 213-219.

Plug I, van der Bom JG, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 510-6.

Ragni MV et al. Clinical aspects and therapy of hemophilia. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shatill SJ, et al, editors. *Hematology: Basics Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: *Elsevier Churchill Livingstone*; 2009, 1911-1930.

Randuneau P, et al. Coût des facteurs antihémophiliques en hospitalisation. *Ann Pharm F*, 2018.

Rejtő J et al. Data from the Austrian haemophilia registry. EHA *Scientific Conference on Bleeding Disorders*. September 15, 2016 [oral presentation]. Disponível em: <https://library.ehaweb.org/eha/2016/bleeding_disorders/145369/judit.rejt.data.from.the.austrian.haemophilia.registry.html>.

Rejtő J et al. Epidemiology and Treatment of Patients with Haemophilia in Austria-Update from the Austrian Haemophilia Registry. *Hamostaseologie*, 2019, Aug 39(3):284-293.

Rezende et al. Building the National Program of Inherited Bleeding Disorders in Brazil. *Blood Adv*, 2019, 3 (Supplement 1): 48-50.

Rezende et al. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDA web Coagulopatias. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017, 12:27.

Richards M, et al. Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. *Haemophilia*, 2007; 13:473-9.

Rocha P et al. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015, 15:484.

Rodriguez-Merchan EC: Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*, 2010, 6(1):37-42.

Rodriguez-Merchan, EC Leonard A. Valentino. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia*, 2018 Jan; 25(1):11-20.

Rogaev EI et al. Genotype analysis identifies the cause of the "Royal Disease". *Science*, 2009; 326:817.

Rohan PM et al. The existing scenario of haemophilia care in Canada and China - A review. *Hematol Transfus. Cell Ther*. 42 (4), Oct-Dec, 2020.

Rosendaal FR et al. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*.1991, 62:5-15.

Rosendaal FR et al. Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973-86. *Brit J Haematol*, 1989, 71:71-76.

Rosner, F. Hemophilia in the Talmud and Rabbinic Writings. *Annals of Internal Medicine*, vol 70.1969.

Sahu S et al. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *J Emerg Trauma Shock*. 2011, 4(2):292-8.

Santos CS et al. Ação Atenção aos Pacientes Portadores de Coagulopatias: Relatório de Auditoria Operacional. Brasília – DF, Jul, 2007.

Schimpf K, et al. Absence of hepatitis after treatment with a pasteurized factor VIII concentrate in patients with haemophilia and no previous transfusions. *N Engl J Med*, 1987, 316:918-22.

Schimpf K. Absence of anti-human immunodeficiency virus types 1 and 2 seroconversion after the treatment of hemophilia A or von Willebrand's disease with pasteurized factor VIII concentrate. *N Engl J Med*, 1989, 321:1148-52.

Skinner MW. Treatment for all: a vision for the future. *Haemophilia*, 2006, 12(Suppl. 3):169-173.

Small S, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982, 285(6355):1609-1611.

Smith PS, Levine PH: The benefits of comprehensive care for hemophilia: A five-year study of outcomes. *Am J Public Health* 74:616, 1984.

Soucie JM, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*, 2000, 96(2):437-442.

Soucie JM, et al. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. The occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol*, 1998; 59:288-294.

Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013, 19(1): e1-e47.

Srivastava, A et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, v. 26, 2020: 1-158.

Stonebraker JS et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*, 2010, 16:20-32.

Stonebraker JS, Brooker M, Amand RE, Farrugia A, Srivastava A. A study of reported factor VIII use around the world. *Haemophilia*. 2010; 16(1):33-46.

Stonebraker JS, et.al. The World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia*. 2020; 26:591-600. Disponible em: <https://news.wfh.org/ya-esta-disponible-el-informe-del-sondeo-mundial-anual-2019-de-la-fmh/>.

Tagliaferri A et al. Italian Association of Hemophilia C: Cancers in patients with hemophilia: a retrospective study from the Italian Association of Hemophilia Centers. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1):90-95.

Tagliaferri, Rivolta GF et al., Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010, May; 16(3):437-46.

Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE: Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(2):247-254.

Vilaça PR. Ação Atenção aos Pacientes Portadores de Coagulopatias: Relatório de Auditoria Operacional. Brasília-DF, 2007.

Vilaça PR et al. *Hematologia: Fundamentos e Prática*. São Paulo: Atheneu; 2001:803-817.

Von der Weid N. Haemophilia Registry of the Medical Committee of the Swiss Haemophilia Society. Update and annual survey 2011/12. *Hamostaseologie*. 2013, 33 Suppl 1: S10-4.

Walker I et al. The Canadian hemophilia registry as the basis for a national system for monitoring the use of factor concentrates. *Transfusion*. 1995; 35: 548-51.

White GC et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb, Haemost*, 2001, 85:560.

White GC, et al. Factor V, Factor IXS: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. Haemost*, 2001, 85(3):560.

Witkop M et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18–30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015, 90(Suppl 2):S3-10.

Witmer C, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol* 2011, 152: 211-6.

World Federation of Hemophilia. *COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2: practical recommendations for people with hemofilia*, 2020.

World Federation of Hemophilia. *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition, 2020.

World Federation of Hemophilia. *What is prophylaxis?* 2014. Disponível em: <<http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1586.pdf>>.

World Federation of Hemophilia. *World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2016*:68.

World Federation of Hemophilia. *World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2013*.

World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Version: WHO, Geneva, Apr, 2019.

Yonsei MJ. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs. *Taiwan Med J.* 2013 Jan 1, 54(1):71-80.

Yoon HS et al. Epidemiology of Congenital Bleeding Disorders: a Nationwide Population-based Korean Study. *Korean Med Sci.* 2020, Oct 12, 35(39).

Zhou ZY, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econom.* 2015, 18(6):457-465.

ANEXO I

Quadro clínico e Tratamento da Hemofilia

O distúrbio hemorrágico da Hemofilia é ligado a alterações genéticas recessivas do cromossomo X, caracterizado por redução ou ausência dos fatores de coagulação do sangue FVIII (hemofilia A) ou FIX (hemofilia B). Sua gravidade é categorizada pelos níveis de fator e pode ser caracterizada como: leve (nível de fator $> 0,05$ a $< 0,40$ UI / ml); moderada (nível de fator $0,01-0,05$ IU / ml); e grave (nível de fator $< 0,01$ IU / ml) [1]). A deficiência do fator de coagulação torna os pacientes propensos a sangramento anormal. Os sintomas de hemofilia variam, dependendo: da gravidade da hemofilia; do mecanismo e da gravidade da lesão; órgãos afetados. Pessoas com hemofilia (*people with hemofilia* - PWH) comumente apresentam: hemartrose; sangramento do trato gastrointestinal ou geniturinário; e sangramento intramuscular ou intracraniano (White et al., 2001; Avina-Zubieta et al., McCoy; Kitchens, 1991; Fernandez-Palazzi et al., 1996; Small et al., 1982; Ljung, 2008).

Uma vez que as manifestações da hemofilia podem variar quanto ao grau, desde o leve ao mais intenso e, portanto, apresentar um quadro clínico variado (entre sangramentos raros, mínimos e fatais), indica-se que o diagnóstico e o tratamento sejam realizados precocemente. Embora ainda não haja um consenso sobre o tratamento mais adequado para esta patologia, estudos revelam que a profilaxia precoce praticamente elimina hemorragias articulares, melhorando sensivelmente a qualidade de vida (Khawaji, 2012; Goel; Krishnamurti, 2012)

Os casos mais graves são caracterizados por apresentarem piores sequelas em longo prazo e maiores riscos de morbimortalidade, fatores que comprometem significativamente a qualidade e a expectativa de vida do paciente. Entretanto, qualquer evento de sangramento na pessoa com hemofilia tem potencial para deixar sequelas. Entre os pacientes com hemofilias A e B, o sangramento articular (hemartrose) é o mais comum dos episódios hemorrágicos enquanto, em crianças de até 02 anos de vida, as hemorragias do sistema nervoso central são mais recorrentes, podendo configurar um quadro com consequências dramáticas.

Nesse sentido, pelo fato de as coagulopatias hereditárias requererem

tratamento para a vida, envolvem grande complexidade, desde o diagnóstico até o tratamento. Este último é realizado por meio da reposição dos fatores de coagulação deficientes a partir da infusão intravenosa do fator (CF) e/ou hemoderivados, a fim de prevenir o sangramento (profilaxia) ou interrompê-lo (Brasil, 2006; 2015). Devido ao alto custo desse procedimento, muitos sistemas de saúde ao redor do mundo não oferecem o tratamento ideal para distúrbios hemorrágicos raros, dada a priorização das doenças mais comuns.

Os desafios para a prestação de cuidados a pessoas com distúrbios hemorrágicos raros incluem, ainda, subdiagnóstico causado por falta de familiaridade e/ou falta de conhecimento em relação à patologia, o que conduz ao tratamento tardio ou insuficiente (Stonebraker et al., 2020). Segundo Alzoebie (et al., 2013), cerca de 70% das pessoas com hemofilia ainda não são diagnosticadas ou são subtratadas, a maioria das quais vive em países em desenvolvimento. Por outro lado, em países ricos em recursos, o grande progresso em relação ao diagnóstico da hemofilia nas últimas décadas tem possibilitado que a expectativa de vida das pessoas com hemofilia esteja próxima à da população geral.

A expectativa de vida de pessoas com hemofilia melhorou substancialmente com a terapia de reposição de fator (Darby et al., 2007), no entanto, ainda podem se deparar com complicações crônicas devido a condições relacionadas à hemofilia, e com as doenças degenerativas que ocorrem na população geral. Estudos informam que doenças articulares degenerativas crônicas são encontradas em 90% das PWH na segunda ou terceira décadas de vida (Rodriguez-Merchan, 2010). Outro dado é que hemofílicos com sangramento recorrente nas articulações sofrem de dor crônica e de deficiência e limitação de amplitude de movimento (Lobert et al., 2014). Ainda é informado que as infecções por vírus da imunodeficiência humana - HIV e hepatite vírus C – HCV se tornaram prevalentes entre PWH antes da implementação de triagem viral intensiva e da implementação dos processos de inativação viral em concentrados de fator derivados do plasma, assim como do uso de concentrados de fator recombinante (Mazepa et al. 2016).

Uma das principais consequências da infecção crônica por HCV é a cirrose, resultando em doença hepática em estágio terminal que constitui uma

das causas mais comuns de morte em pacientes com hemofilia (Mazepa et al., 2016). Além disso, 43% dos cânceres diagnosticados foram relacionados à infecção por HCV (Tagliaferri et al., 2012). Pessoas idosas com hemofilia também são afetadas por doenças cardiovasculares. Um estudo retrospectivo utilizando um banco de dados administrativo de 3.422 homens com hemofilia relatou uma prevalência de doença isquêmica do coração de 15% de hemofílicos com mais de 60 anos (Kulkarni et al., 2005). Quando comparados à população em geral, os hemofílicos apresentam menor risco de doença isquêmica do coração (Tuinenburg et al., 2009).

Classificação da hemofilia segundo gravidade

A gravidade da Hemofilia é classificada em termos de atividade residual do fator de coagulação expressa em nível plasmático circulante (NHF, 2015; Srivastava et al., 2013) Entre as mais de 2.000 mutações únicas do gene F8 que causam a hemofilia A, a inversão no intron 22 afeta quase 45% dos pacientes com doença grave (Kumar et al., 2013). Entre 35% e 45% dos casos de Hemofilia são graves (níveis de fator <1%); cerca de 16% a 25% são moderados (níveis de fator de 1% a 5%); e menos de 35% dos casos são leves (níveis de fator >5%, mas <40%) (*National Hemophilia Foundation* - NHF, 2016).

Ainda segundo a NHF (2016), pacientes com a gravidade considerada “leve”, os níveis de fator de coagulação ficam entre 5 a 40 IU por 100ml, ou seja, de 5% a 40% do normal. Essa categoria é caracterizada por níveis de sangramento grave com grande trauma ou cirurgia, sendo que o sangramento espontâneo acaba sendo raro prevalecendo, aproximadamente, em 1% a 35% dos casos de Hemofilia A.

A mesma fonte informa que pacientes com a gravidade “moderada” possuem níveis de fator de coagulação entre 1 a 5 IU por 100 ml, ou seja, 1% a 5% do normal. Nessa categoria, o sangramento espontâneo é ocasional e pode existir o sangramento prolongado com menor trauma ou cirurgia, onde a prevalência aproximada dos casos de Hemofilia A é de 16% a 25%. Os casos considerados “graves” possuem níveis de fator de coagulação menor que 1 IU por 100 ml, ou seja, menor que 1 % do normal. O sangramento acontece de maneira espontânea nas articulações e/ou músculos, predominantemente na

ausência de desencadeante hemostático identificável. A prevalência aproximada dos casos de Hemofilia A é de 35% - 45%.

No Brasil, 39,54% dos diagnósticos de Hemofilia A se referem à forma grave, 24,58% à forma leve, e 22,65% à forma moderada. É importante ressaltar a alta frequência de pacientes sem informação sobre a gravidade no sistema (13,23%), a qual aumentou com relação ao ano de 2015 (12,99%). Com relação aos estados, Rondônia, Amapá, Mato Grosso do Sul e Sergipe possuem, respectivamente, 55,17%, 66,67%, 75,27% e 95,10% dos pacientes cadastrados sem registro da gravidade da Hemofilia. Estas deficiências devem ser objeto de ações específicas para melhoria desta informação clínica, que é de grande importância para os pacientes, tratadores e para a política pública.

Quanto à classificação de gravidade para Hemofilia B no Brasil, em 2016 32,26% dos diagnósticos se referem à forma grave, 32,11% à forma moderada e 21,97% à forma leve 21,74%. Ressalta-se a alta frequência de pacientes (13,88%) cujos dados não fazem menção a quaisquer informações sobre a gravidade da hemofilia B no sistema. De forma particular, 62,50% e 90,91% dos pacientes dos estados do Mato Grosso do Sul e Sergipe, respectivamente, não possuem registro sobre a gravidade da Hemofilia B no sistema. Estes dados têm se mantido numa proporção similar durante os anos de publicação deste perfil (NHF, 2016).

Sintomatologia

A principal característica das Hemofilias A e B é o sangramento, sendo característicos episódios hemorrágicos ao longo da trajetória de vida desses pacientes. No entanto, o padrão e os locais de sangramento variam amplamente, dependendo da idade e da gravidade da doença. De acordo com os dados da literatura, considera-se que aproximadamente 53% dos hemofílicos terão um episódio de sangramento com um mês de vida, e mais da metade, após a circuncisão. Os recém-nascidos com Hemofilia têm um risco significativamente maior de hemorragia intracraniana - HIC do que aqueles sem o distúrbio. Essa complicação da hemofilia pode resultar em morbidade grave ou morte, e continua sendo uma ameaça em qualquer idade. A HIC pode chegar a uma taxa de mortalidade de 20% (Kumar et al., 2013).

Por volta dos 6 aos 12 meses de idade tornam-se mais comuns as hemorragias nas articulações (hemartrose), musculares, e nos tratos gastrointestinal e urinário. O sangramento para tecidos moles e articulações é extremamente doloroso e pode levar a danos teciduais prolongados e à artropatia, incluindo inflamação e deterioração das articulações, resultando em deformidades permanentes, desalinhamento, perda de mobilidade, e apresentação de extremidades de comprimentos desiguais (Sahu et al., 2011).

A hemartrose é o tipo mais comum de episódio de sangramento entre os pacientes com hemofilia A e, embora todas as articulações estejam em risco, os joelhos, cotovelos, e tornozelos são os alvos mais comuns (Mulder et al., 2004; Pasta et al., 2008). Se ocorrer um sangramento recorrente em uma articulação em um período entre 3 a 4 semanas durante o qual haja lise do sangue, e o mesmo seja removido pela cápsula sinovial, a articulação é incapaz de se recuperar. Segue-se, então, um ciclo vicioso no qual os sangramentos ocorrem espontaneamente, sendo que parte do processo adaptativo é o espessamento da cápsula sinovial (sinovite crônica), de tal forma que as tentativas de reabilitação podem exacerbar o problema (Kumar et al., 2013).

Assim, sangramentos repetitivos dentro de uma articulação a tornam um alvo, sendo necessário o tratamento adequado e imediato para prevenir a deterioração articular e suas sequelas incapacitantes, que podem incluir osteoporose e atrofia dos músculos ao redor. A artropatia hemofílica em seus estágios finais resulta em deformidade e disfunção, as quais exigem substituição total da articulação (Mulder et al., 2004; Pasta et al., 2008). Outra informação é que o dano articular devido a sangramento subclínico nas articulações só se manifesta com o tempo (Nijdam et al., 2016).

O segundo tipo mais comum de sangramento em pacientes com hemofilia, responsável por 10% a 25% de todos os sangramentos, são os hematomas musculares (Kumar et al., 2013). Sangramentos com risco de vida entre os hemofílicos podem ser causados por sangramento em estruturas vitais (sistema nervoso central, vias aéreas superiores), ou por exsanguinação (hemorragia externa, gastrointestinal ou do iliopsoas) (Mulder et al., 2004; Pasta et al., 2008). Hematomas musculares podem resultar em síndrome compartimental, atrofia dos tendões, ou ossificação do músculo caso o

tratamento seja inadequado ou for tardio. Assim, qualquer evento de sangramento pode, potencialmente, deixar sequelas crônicas mórbidas e até outras, fatais (Kumar et al., 2013).

Tratamento

Não há cura para a hemofilia, nesse sentido, as principais abordagens são a prevenção e o tratamento do sangramento elevando o nível plasmático de fator deficiente, mantendo-o no nível de atividade recomendado de 1% para, finalmente, permitir aos pacientes uma vida normal (World Federation of Hemophilia – WFH). Um limiar do fator de coagulação ainda maior que 1% pode ser necessário para reduzir o risco de sangramento de forma adequada. Ademais, o atendimento multidisciplinar abrangente é proposto para promover a saúde e a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a morbidade e a mortalidade.

No âmbito da divulgação de informações sobre a patologia em pauta, Skinner (2006) destaca o compromisso da WFH com a visão do “Tratamento para Todos”, trabalhando para aumentar o acesso à terapia em todo o mundo e melhorar a qualidade dos cuidados que os pacientes recebem. Nesse contexto, novas abordagens para o tratamento da hemofilia, em desenvolvimento nos últimos 30 anos, têm sido implementadas, em muitos países, sob a forma de programas de governo.

- Prevenção de hemorragia interna e dano articular;
- Manejo imediato do sangramento agudo (idealmente dentro de 2 horas);
- Manejo de complicações como sequelas hemorrágicas (lesões articular e muscular etc.); no caso, tentar evitar o desenvolvimento de inibidor de tratamento, transmissão de patógenos através de hemoderivados;
- Melhoria da saúde psicossocial.

Embora existam variadas abordagens terapêuticas bem como o programa de tratamento para reposição com fatores de coagulação, é necessário que a cobertura da população acometida melhore. No entanto, as questões referentes ao momento mais apropriado, à dosagem adequada, e à frequência e duração da profilaxia são controversas e variam amplamente (Richards et al., 2007). Vale

ressaltar, por outro lado, que o tratamento de profilaxias primária ou secundária para pacientes com hemofilia grave pode proporcionar ao paciente uma vida normal. Nos anos 1950, a Suécia foi pioneira em iniciar a profilaxia a longo prazo e vitalícia. Em estudo populacional neste país, o tratamento profilático iniciado precocemente demonstrou, pela primeira vez, de maneira mais extensiva, e com informações detalhadas, efetividade em praticamente eliminar os sangramentos articulares e preservar a condição da articulação muito próxima ao normal, mantendo os pacientes em condições saudáveis ao longo de sua vida (Khawaji et al., 2012).

De acordo com o WFH (2020), a profilaxia foi redefinida como a administração regular de um hemostático agente/agentes com o objetivo de prevenir sangramento em pessoas com Hemofilia, possibilitando-lhes vidas ativas e qualidade de vida comparável à dos indivíduos não hemofílicos (Srivastava, 2020). Além da reposição de fator, com a chegada do fator inovador e terapias de substituição, a profilaxia tem sido expandida de simples “substituição de fator” para abranger todos os “agentes hemostáticos”. Além disso, a profilaxia deve ser adaptada levando em consideração o paciente – auto avaliação e preferência – a fim de que este tenha maior controle e se adapte melhor a um tratamento.

De acordo com as Diretrizes do WFH estabelecido para todos os países, o ideal é que os pacientes não apresentem sangramentos. Segundo os Guias de Profilaxia da WFH (2014; 2020), o protocolo de tratamentos abrange: tratamento episódico; tratamentos contínuos (profilaxias primária, secundária e terciária); profilaxia intermitente. O tratamento episódico é dado no momento do sangramento. A profilaxia primária é o tratamento contínuo regular iniciado antes do segundo grande sangramento na articulação, aos 3 anos de idade do paciente, a partir da infusão de concentrado de fator VIII (para hemofilia A) ou IX (para hemofilia B,) antes da ocorrência de hemorragias. Ela deve, portanto, ser iniciada precocemente e ser mantida até, pelo menos, os 18 anos de idade. Seu objetivo principal é prevenir as complicações osteoarticulares, sendo indicada para os casos de hemofilia grave.

A profilaxia secundária, assim como a primária, é indicada para Hemofilias graves e constitui tratamento contínuo regular iniciado após 2 ou mais

sangramentos nas articulações grandes, após a segunda hemartrose, e antes do desenvolvimento de doença articular, mas antes do início de doença articular. A profilaxia terciária se dá pelo tratamento contínuo regular iniciado após o aparecimento de doenças nas articulações para prevenir ainda mais danos. Em relação ao tratamento periódico (profilaxia intermitente), ele deve ser administrado para prevenir sangramento por curtos períodos, como durante e depois da cirurgia.

Terapia vigente no Brasil:

Desde de 2011 foi implementado o tratamento como profilaxia primária, que se caracteriza pela reposição regular contínua (reposição regular contínua definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano, associado ao fato de ter sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar), que tem início antes de evidências de alteração osteocondral e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos.

Existe também disponível o tratamento sob demanda, ou episódico, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico. No entanto, a reposição do fator nas hemofilias A e B dependem do quadro clínico e se baseiam nas seguintes fórmulas, vide Quadro 3.

QUADRO 3 - Tratamento Sob Demanda

TIPO	REPOSIÇÃO DE FATOR
HEMOFILIA A	Unidades internacionais (UI) de fator VIII = peso (kg) × $\Delta^* / 2$
HEMOFILIA B	Unidades internacionais (UI) de fator IX = peso (kg) × Δ

* Δ = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno

O Δ depende da gravidade do quadro clínico, quando o paciente tiver hemofilia leve, o Δ deve ser calculado como: % de fator a ser elevado – % de fator circulante (basal). Vale ressaltar que a vida-média do fator VIII é de 8 a 12 horas, em condições fisiológicas e a vida-média do fator IX é de 18 a 24 horas.

O consumo do fator VIII é maior quando há infecção ou sangramento ativo. Para adequações ainda mais específicas vide Quadro 4.

QUADRO 4 - Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VIII em UI/kg (%)	Nível desejado de reposição de fator IX em UI/kg (%)	Duração da reposição em dias [♦]
Hemartrose	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 3, podendo prolongar se necessário
Hematoma muscular de pequena monta	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 3, podendo prolongar se necessário
Hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica	Inicial: 25–40 (50–80)	Inicial: 50–80 (50–80)	1 a 2
	Manutenção: 15–30 (30–60)	Manutenção: 30–60 (30–60)	3 a 5. Após, manter esquema de profilaxia [▲]
Hematoma iliopsoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso ou retroperitôneo	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 2
	Manutenção: 15–30 (30–60)	Manutenção: 30–60 (30–60)	3 a 7. Após, manter esquema de profilaxia [▲]
Trauma craniano/ sistema nervoso central	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 25 (50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 21. Após, manter esquema de profilaxia [■]
Região cervical	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 15–25 (30–50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 14
Gastrointestinal	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 25 (50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 14
Sangramento cutâneo ou mucoso (epistaxe, equimoses)	0–15 (0–30)	0–30 (0–30)	Dose única
Hematúria	15–25 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	30–50 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	1 a 3 (manter hidratação e repouso até controle da hematúria)
Ferimento corto-contuso	0–25 (0–50)	0–40 (0–40)	Dose única
Ferimento profunda	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 5

Fonte: Autoria própria.

[♦] tempo de tratamento depende da avaliação clínica

[▲] manter profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por até 3 meses)

[■] Se a hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária/terciária de longa duração

Fonte: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.

A eficiência do tratamento do episódio hemorrágico em pacientes com hemofilia depende da reposição imediata do fator deficiente, o que abrevia o sangramento e a extensão do dano tecidual e articular. Para que seja possível se repor imediatamente, são necessárias não somente a pronta identificação da hemorragia como a acessibilidade a infusão do concentrado de fator. Além disso, sabe-se que a terapia de reposição utilizada o mais precocemente reduz a quantidade necessária de fator para o controle do quadro hemorrágico.

Tipos de concentrado de fatores de coagulação

Os concentrados de fatores de coagulação são produtos obtidos por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes). Os hemoderivados ou derivados do plasma humano, embora sejam produzidos a partir do plasma coletado de doadores de sangue, são considerados produtos bastante seguros devido às novas técnicas de triagem dos doadores, inativação viral e purificação.

Os concentrados recombinantes são aqueles desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. Por meio dessa metodologia é possível o desenvolvimento de produtos ainda mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos

Estes fatores derivados do plasma são estratificados de acordo com o seu grau de pureza e o recombinante de acordo com sua composição. Segundo o Manual de Hemofilia de 2015 (Brasil, 2015), o fator VIII derivado de plasma pode ser estratificado de acordo com o seu grau de pureza (ou atividade específica, ou seja, a atividade de fator VIII em uma concentração total de proteína), sendo:

- a) 1ª geração / Pureza intermediária: contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série.
- b) 2ª geração / Alta pureza: contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína.
- c) Método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia.
- d) 3ª geração / Ultra alta pureza: produtos derivados de plasma

purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/ mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes). O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais.

Ainda segundo a mesma fonte, o fator VIII recombinante pode ser estratificado de acordo com a presença de componentes de origem biológica em sua composição. É dividido em:

- Produtos de 1ª geração: há adição de albumina humana para estabilização do produto.
- Produtos de 2ª geração: não contêm albumina e são estabilizados com sacarose ou outro tipo de açúcar, portanto não possuem proteína humana a em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos (animal ou humano) durante o processo de produção.
- Produtos de 3ª geração: produto isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.

O fator IX derivado de plasma, de forma semelhante à do fator VIII, pode ser classificado de acordo com o seu grau de pureza (ou atividade específica, ou seja, a atividade de fator IX em uma concentração total de proteína). É dividido em:

- 1ª geração ou pureza intermediária: tem uma ordem de purificação de 100 vezes em relação ao plasma. Seus maiores contaminantes são IgA, IgG, fator II, fator VII e fator X, quinases, proteínas C e S. O método de fracionamento é o de precipitação em série ou precipitação associada a cromatografia.
- 2ª geração ou alta pureza: tem uma ordem de purificação de 10 vezes em relação aos produtos de primeira geração. O método de fracionamento é o de precipitação associada a múltiplos ciclos de cromatografia. Contém os mesmos contaminantes que o de primeira geração, porém em menor quantidade.
- 3ª geração ou ultra alta pureza: tem uma ordem de purificação de 50 vezes ou mais em relação aos produtos de primeira geração. O

método de fracionamento é o de precipitação, associada à separação por cromatografia utilizando anticorpos monoclonais. Contém os mesmos contaminantes, porém, em nível de nanogramas (ng).

O fator IX recombinante, assim como o fator VIII recombinante, pode ser classificado em gerações do produto, de acordo com a presença ou não de componentes de origem biológica em sua composição.

Anexo II – Tabelas Complementares

Tabela 1- Dados dos pacientes em profilaxia de longa duração Duração (n= 578), idade, nº. de internações (1.667 AIHs) e dias de permanência (média e desvio padrão) referente aos dados de CID, que foram internados no período de 2012 a 2018

Capítulo CID	Média±Desv Idade (Anos)*	No. de AIHs	%	Média±Desv (IC95%) Dias Perm
Doenças do sangue	28,4±16,1	1.242	74,5%	5,5±7 (5,1—5,9)
Traumatismos	23±18,3	72	4,3%	5,2±8,6 (3,2—7,2)
Doenças do sistema digestivo	37,2±13,6	59	3,5%	6,2±8,5 (4—8,4)
Doenças do sistema osteomuscular	28,9±12,8	44	2,6%	5,4±7,2 (3,2—7,6)
Doenças infecciosas	38,3±17,3	43	2,6%	12,1±12,8 (8,2—16)
Sintomas e sinais	26,9±11,6	34	2,1%	2,6±2,8 (1,6—3,6)
Doenças do ap. Geniturinário	27,4±16,5	32	1,9%	5,3±6,8 (2,8—7,8)
Doenças respiratórias	23,9±19,6	28	1,6%	5,5±5,8 (3,3—7,7)
Neoplasias [tumores]	37,3±18	23	1,3%	9,3±13,5 (3,5—15,1)
Doenças do ap. Circulatório	30,9±15,2	21	1,3%	8,5±11 (3,5—13,5)
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	30,1±16,9	17	1,1%	6,5±5,5 (3,7—9,3)
Doenças do sistema nervoso	39,3±10,3	17	1,1%	16,5±14,2 (9,2—23,8)
Doenças do ouvido	39,4±16,7	10	0,6%	1,6±2,1 (0,1—3,1)
Malformações congênitas	23±15,8	7	0,4%	4,3±4,6 (0—8,6)
Transtornos mentais e comportamentais	36,5±7	7	0,4%	10,3±10,9 (7,2—20,4)
Transtornos endócrinos	58±16,6	6	0,4%	4,3±2,8 (1,4—7,2)
Riscos potenciais	34,5±6,4	5	0,3%	6,6±13,7 (4,4—23,6)
TOTAL		1.667	100%	

Fonte: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

Do grupo dos pacientes registrados na webcoagulopatias em tratamento com profilaxia de longa duração que foram hospitalizados no período de 2012 a 2018, foi observado que as principais internações hospitalares quanto ao capítulo CID foi em 74,5% para doenças do sangue, quanto a maior faixa etária as internações se deram por Transtornos endócrinos para a faixa etária de 58±16,6, e o maior tempo de permanência para doenças do sistema nervoso (16,5±14,2 (9,2—23,8) dias).

Tabela 2 - Dados dos pacientes em profilaxia de longa duração Duração (n= 578), idade, nº de internações (1.667 AIHs) e dias de permanência (média e desvio padrão) referente aos procedimentos realizados que foram internados no período de 2012 a 2018

DS_GRUPO	Média±Desv Idade (Anos)	No. AIHs	%	Média±Desv (IC95%) DIAS_PERM
Tratamentos clínicos (Hematologia)	29,4±15,9	1.073	64,4%	6,2±7,3 (5,7—6,6)
Consultas / Atendimentos / Acompanhamentos	24,4±15,7	214	12,8%	0,9±0,9 (0,8—1)
Tratamentos clínicos (outras especialidades)	34,3±16,7	169	10,2%	8±9,6 (6,8—9,2)
Cirurgia do sistema osteomuscular	34±16,6	45	2,7%	7,1±8,3 (4,6—9,6)
Cirurgia do aparelho digestivo, órgãos anexos e parede abdominal	32,5±17,5	29	1,7%	8,5±11,4 (4,4—12,6)
Outras cirurgias	26,7±15,3	22	1,3%	7,4±9,7 (3,1—11,7)
Tratamento de lesões, envenenamentos e outros, decorrentes de causas externas	28,9±14,4	17	1,1%	5,7±4,7 (3,4—8)
Cirurgia do aparelho geniturinário	22,5±16,2	14	0,8%	3,4±3,1 (1,6—5,1)
Tratamento em oncologia	31,2±14,6	13	0,78%	12,9±17,1 (2,6—23,3)
Cirurgia do aparelho circulatório	19,7±18,8	11	0,6%	7,2±6,6 (3—11,4)
Cirurgia do sistema nervoso central e periférico	27,1±19,7	10	0,6%	15,5±18,3 (2,4—28,6)
Cirurgia do aparelho da visão	45±16,2	6	0,4%	1±1,3 (0,3—2,3)
Pequenas cirurgias e cirurgias de pele, tecido subcutâneo e mucosa	40,1±12,1	6	0,4%	6,2±6,2 (0,4—12,7)
Tratamento em nefrologia	35,3±12,6	6	0,4%	10,7±11,7 (1,6—22,9)
Cirurgia das vias aéreas superiores, da face, da cabeça e do pescoço	31,8±17,2	5	0,3%	4,8±3,2 (0,8—8,8)
Cirurgia em oncologia	56,2±14,4	5	0,3%	4,2±2,3 (1,4—7)
Bucomaxilofacial	21,5±9,6	4	0,3%	1±1,4 (1—3,3)
Cirurgia torácica	51,6±20,2	4	0,3%	5,5±5,2 (2,8—13,8)
Tratamentos clínicos (Cardiovascular)	42±8,8	4	0,3%	9,3±9,6 (6,1—24,6)
Ações relacionadas à doação de órgãos e tecidos para transplante	34,8±9,1	3	0,2%	0,1±0,1 (0,1—0,3)
Cirurgia reparadora	18,5±11	2	0,2%	2,5±3,5 (1—4)
Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante	45,9±0	1	0,1%	5±0 (0—5)
Coleta de material	12,2±0	1	0,1%	3±0 (0—0)
Diagnóstico por endoscopia	29,7±0	1	0,1%	4±0 (0—0)
Métodos diagnósticos em especialidades	43,3±0	1	0,1%	1±0 (0—0)
Transplante de órgãos, tecidos e células	45,9±0	1	0,1%	18±0 (0—0)
TOTAL		1.667	100%	

Fonte: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

Do grupo dos pacientes registrados na webcoagulopatias em tratamento com profilaxia de longa duração que foram hospitalizados no período de 2012 a 2018, foi observado que as principais internações hospitalares quanto aos

procedimentos realizados foi em 64,4% para tratamentos clínicos relacionados a hematologia, quanto a maior faixa etária as internações se deram para Cirurgia em oncologia para a faixa etária de 56,2±14,4, e o maior tempo de permanência para Cirurgia do sistema nervoso central e periférico (15,5±18,3 (2,4—28,6) dias).

Tabela 3 - Dados dos pacientes sem Cadastro no Webcoagulopatias (N= 386), idade, no. de internações (1.140 AIHs) e dias de permanência (média ± desvio padrão) referente aos dados de CID, que foram internados no período de 2012 a 2018

Capítulo CID 2004-2011	Média±Desv Idade (Anos)*	No. de AIHs	%	Média±Desv (IC95%) Dias Perm
Traumatismos	45,5±21	314	27,5%	4±7,4 (3,2—4,8)
Doenças do sangue	31,8±18,1	253	22,2%	7±9,5 (5,8—8,2)
Doenças do ap. Circulatório	65,6±17,7	99	8,7%	4,9±5 (3,9—5,9)
Doenças do ap. Geniturinário	50,1±23,1	80	7,1%	6±7,5 (4,3—7,7)
Doenças infecciosas	48,4±23,4	62	5,4%	11,8±12,2 (8,7—14,9)
Doenças respiratórias	49,1±24,3	52	4,6%	7,3±9,5 (4,7—9,9)
Doenças do sistema digestivo	47,2±19,7	51	4,5%	6,5±17,3 (1,6—11,4)
Transtornos endócrinos	62,8±17,1	51	4,5%	3,5±4,2 (2,3—4,7)
Neoplasias [tumores]	60,4±15,3	39	3,5%	8,8±15,3 (3,8—13,8)
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	43,7±23	27	2,4%	4,7±8 (1,5—7,9)
Doenças do sistema osteomuscular	50,6±20,8	26	2,3%	5±6,6 (2,3—7,7)
Sintomas e sinais	43,3±19,3	20	1,8%	6,3±7,2 (2,9—9,7)
Afecções obstétricas	31,8±9,2	17	1,5%	2,5±1,3 (1,8—3,2)
Riscos potenciais	39±12,6	15	1,4%	1,7±1,4 (0,9—2,5)
Doenças do sistema nervoso	46,6±20,5	12	1,1%	5,8±6,7 (1,5—10,1)
Malformações congênitas	18,3±11,7	9	0,8%	5,8±6,5 (0,8—10,8)
Transtornos mentais e comportamentais	52,6±13,3	9	0,8%	98,4±243 (38,4—285,2)
Doenças do ouvido	33,9±19,8	4	0,4%	1±0,8 (1—2,3)
TOTAL		1.140	100%	

Fonte: SIH – secretaria de estado da saúde de São Paulo

Do grupo dos pacientes sem cadastro na webcoagulopatias, que foram hospitalizados no período de 2012 a 2018, foi observado que as principais internações hospitalares quanto ao capítulo CID foi em 27,5% para doenças do sangue, seguido em 22,2% para doenças do sangue, quanto a maior faixa etária as internações se deram por doenças do aparelho circulatório em 8,7%, para a faixa etária de 65,6±17,7 idade (anos média ±dp), e o maior tempo de permanência para transtornos mentais e comportamentais (98,4±243 (38,4—285,2) dias).

Tabela 4 - Dados dos pacientes sem Cadastro na Webcoagulopatias (N= 386), idade, no. de internações (1.140 AIHs) e dias de permanência (média ± desvio padrão) referente aos procedimentos realizados, que foram internados no período de 2012 a 2018

DS_GRUPO	Média±Desv Idade (Anos)	No. AIHs	%	Média±Desv (IC95%) DIAS_PERM
Tratamentos clínicos (outras especialidades)	52,2±21,7	295	25,1%	10,1±45,7 (4,8—15,3)
Tratamentos clínicos (Hematologia)	33±19,4	202	17,2%	6,8±8,4 (5,7—8)
Cirurgia do sistema osteomuscular	51,2±22,1	116	9,86%	3,5±5,4 (2,5—4,5)
Tratamento de lesões, envenenamentos e outros, decorrentes de causas externas	43,1±17,6	111	9,43%	3,1±2,9 (2,6—3,7)
Outras cirurgias	47,1±21,3	83	7,05%	4,5±6,3 (3,2—5,9)
Tratamentos clínicos (Cardiovascular)	67,2±17,2	77	6,54%	4,4±4,7 (3,3—5,4)
Consultas / Atendimento / Acompanhamentos	39,8±20,5	67	5,69%	1,1±1 (0,8—1,3)
Acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante	24,5±2	40	3,40%	15,5±12,3 (11,6—19,4)
Tratamento em nefrologia	52,4±23,1	29	2,46%	8,4±9,8 (4,7—12,2)
Cirurgia do aparelho digestivo, órgãos anexos e parede abdominal	47,8±21,7	28	2,38%	5,5±4,6 (3,7—7,3)
Cirurgia reparadora	33,6±19,9	23	1,95%	3,7±6,2 (1—6,4)
Tratamento em oncologia	62,2±15,1	18	1,53%	8±10,4 (2,8—13,2)
Cirurgia do aparelho geniturinário	50,5±21,7	17	1,44%	1,9±1,3 (1,3—2,6)
Cirurgia das vias aéreas superiores, da face, da cabeça e do pescoço	22,6±12,2	12	1,02%	1,1±0,9 (0,5—1,7)
Cirurgia do aparelho circulatório	48,2±11,4	10	0,85%	24,8±43,4 (6,3—55,9)
Cirurgia obstétrica	31,8±10,2	9	0,76%	3,1±0,9 (2,4—3,8)
Pequenas cirurgias e cirurgias de pele, tecido subcutâneo e mucosa	54,9±27,2	9	0,76%	1,2±1,8 (0,2—2,6)
Cirurgia do sistema nervoso central e periférico	45,4±19,2	7	0,59%	22,1±34 (9,3—53,6)
Cirurgia em oncologia	58,4±12,8	6	0,51%	8±9,5 (2—18)
Parto e nascimento	31,8±9,3	6	0,51%	2,5±1,8 (0,7—4,3)
Ações relacionadas à doação de órgãos e tecidos para transplante	30±4,9	3	0,25%	0,5±0,1 (0,3—0,7)
Cirurgia do aparelho da visão	41,2±11,7	3	0,25%	1,3±1,5 (1—5,1)
Cirurgia torácica	27,4±11,2	3	0,25%	1,7±5,5 (2,1—15,5)
Transplante de órgãos, tecidos e células	22,4±4,2	2	0,17%	31,5±6,4 (25,7—88,7)
Cirurgia de mama	47,2±0	1	0,08%	1±0 (0—0)
Bucomaxilofacial	0±0	-	0,00%	0±0 (0—0)
Coleta de material	0±0	-	0,00%	0±0 (0—0)
Diagnóstico por endoscopia	0±0	-	0,00%	0±0 (0—0)
Métodos diagnósticos em especialidades	0±0	-	0,00%	0±0 (0—0)
TOTAL		1.177	100,00%	

Do grupo dos pacientes sem cadastro na webcoagulopatias, que foram hospitalizados no período de 2012 a 2018, foi observado que as principais internações hospitalares quanto aos procedimentos realizados foi em 25,1% para tratamentos clínicos não relacionados a hematologia, em 17,2% relacionados a hematologia, quanto a maior faixa etária as internações se deram para Tratamentos clínicos (Cardiovascular) para a faixa etária de $67,2 \pm 17,2$ anos, e o maior tempo de permanência para Transplante de órgãos, tecidos e células ($31,5 \pm 6,4$ (25,7—88,7)).

Anexo III - Metodologia de montagem da série histórica

Webcoagulopatias

- (I) Conversão do arquivo: os arquivos de dados com as informações dos pacientes com hemofilia se encontram registrados no banco *WEBCOAGULPATIAS*, e nos foram disponibilizados em arquivos no formato *Excel™* (*Microsoft v.10*).
- (II) Montagem de banco específico: foi realizada a filtragem das informações para Hemofilias A e B.
- (III) Descrição das variáveis sócio demográficas: caracterização da população de hemofílicos por faixa etária, sexo, raça, estado civil e escolaridade (para os anos de 2009 e 2018).
- (IV) Descrição dos demais dados revelantes ao tratamento: tipos de profilaxia (primária, secundária, ou uso sob demanda); outras patologias associadas, como HIV, Hepatites B ou C; tempo de tratamento (ou tempo de registro na webcoagulopatias); e ter ou não desenvolvido imunotolerância ao uso dos fatores.

Internações

Metodologia de montagem da matriz relacional e da série histórica

A metodologia está apresentada em ordem cronológica de sua execução. O modelo conceitual da matriz relacional foi a inclusão na estrutura básica dos tipos de variáveis de conveniência disponíveis como padronizados nas fontes administrativas e indicadores de interesse clínico. A técnica adotada para a construção desta matriz foi o *linkage** onde, a partir de bancos de dados independentes, é possível agregar informações dos pacientes acompanhados durante o período de 2004 a 2018.

* Adoção de dois ou mais bancos de dados independentes com ao menos uma variável em comum, permitindo a construção de uma matriz relacional única com todos os dados (Almeida, 1996).

A consulta da base de dados do Sistema de Informação de Internações Hospitalares – SIH/SUS do Estado de São Paulo, disponibilizada pela Secretaria do Estado da Saúde no período descrito, continha os dados detalhados das Autorizações de Internações Hospitalares – AIHs dos pacientes com CIDs D66 e D67 para o estado de São Paulo. Estes arquivos foram exportados da plataforma SIH/SUS em formato original de base “.dbc”:

(I) Conversão do arquivo: foi realizada a descompactação dos arquivos de base e sua importação para consulta com o auxílio do *software ACCESS™ (Microsoft v.10)*.

II) Montagem da matriz relacional específica das Internações – AIHs:

As bases das AIHs do SIH/SUS incluem dados (i) dos pacientes: identificação nominal, raça/cor, data de nascimento e nome da mãe, bem como seu nível de escolaridade e de seu endereço de residência e número do seu Cartão SUS; (ii) do provedor do serviço assistencial: número do Cadastro Nacional do Estabelecimento de Saúde – CNES, Cadastro de Pessoa Jurídica – CNPJ, município e Cadastro do profissional habilitado para realizar determinado procedimento de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO); (iii) do serviço assistencial prestado: número único de identificação da AIH, data da competência de processamento e faturamento, diagnósticos principal ou secundário conforme a tabela de classificação internacional das doenças (CID-10) que motivou a admissão hospitalar, data de internação, data de alta, motivo de saída/alta de acordo com o manual do SUS do DATASUS, e procedimentos realizados de acordo com a Tabela do SUS – SIGTAP/DATASUS.

Uma segunda base que pode ser relacionada pelo número único de identificação da AIH continha os detalhes dos serviços, quantidades dos atos profissionais executados, e os respectivos valores totais dos procedimentos clínicos e cirúrgicos ou outros realizados, medicamentos e materiais especiais autorizados dispensados e o valor total do ressarcimento para as internações. De acordo com o manual do SUS_{v.2013} no DATASUS, os procedimentos clínicos e cirúrgicos ou outros realizados podem ser classificados em grandes grupos e subgrupos padronizados na Tabela SIGTAP. Estes agrupamentos foram utilizados para a apresentação geral de uso dos recursos assistenciais que os pacientes hemofílicos necessitaram e foram registrados nas AIHs.

Foi realizada a filtragem das informações para a população com hemofílias D66 e D67, bem como dos diagnósticos principal e secundários na base das AIHs (hospitalização). Os filtros foram executados por paciente/ano e foram descritos os dias de permanência, os procedimentos realizados, os atos, e os valores faturados por ano desta matriz.

(III) Descrição das variáveis sócio demográficas: Houve a caracterização geral de toda a população de hemofílicos por faixa etária, sexo, estado

civil e escolaridade (para os anos de 2004 e 2018). Posteriormente, houve a caracterização, da mesma forma geral, da série histórica de antes do período de 2012 em que se iniciou a estratégia de profilaxia. No período após o início desta estratégia de profilaxia, de 2012 em diante, foram descritos e analisados de acordo com os subgrupos caracterizados pela matriz relacionada com o Registro Webcoagulopatias.

(IV) Análise da Matriz Relacional das AIHs: conforme as informações estruturadas constantes nas AIHs, a análise foi apresentada da seguinte forma: (i) de acordo com os períodos históricos até 2011, de maneira geral; e (ii) após o início da estratégia de profilaxia, de 2012 em diante, pelos subgrupos do estudo, incluindo os indicadores de intensidade de morbidade:

- a. Taxa de internação hospitalar;
- b. Frequências e variabilidade de uso de outros recursos assistenciais, sua distribuição absoluta e relativa;
- c. Comparação entre os períodos históricos e dos subgrupos do estudo.

Mortalidade

Seguem os procedimentos da consulta da base de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM no período descrito contendo os dados detalhados da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - CIDs, por mês e ano, para o estado de São Paulo.

(I) Conversão do arquivo: os arquivos de dados com as informações do SIM estão disponíveis pelo Ministério da Saúde em formato “.dbc”. Foram realizados o *download* e a descompactação dos arquivos. Em seguida, através do programa SPSS versão 22, foi feita a junção dos arquivos por meses e por ano, para análise.

(II) Montagem de banco específico: foi realizada a filtragem das informações para Hemofílias D66 e D67, tanto nos diagnósticos principais como nos secundários na base do SIM (mortalidade). Foram criadas as faixas etárias para cálculo das taxas padronizadas por idade.

(III) Descrição das variáveis sócio demográficas: caracterização da população de hemofílicos por faixa etária, sexo, raça, estado civil e escolaridade (para os anos de 2004 e 2018);

(IV) Distribuição de óbitos: por ano, faixa etária, causas básicas, linhas A, B, C, D e linha II no período de 2004 a 2018.

(V) Análise do Banco de Dados do SIM: o banco elaborado com os dados obtidos das informações constantes no SIM.

