



Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Tratamento e Profilaxia da Hemofilia na criança

Cristina Isabel Faria de Sousa

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Universidade do Porto

Morada: Rua do Divino Salvador de Moreira, nº5, Moreira, 4470-105 Maia -
Portugal

cristinasousa16@gmail.com

Orientadora: Dra. Sara Maria Teixeira Simões Morais

Co-Orientadora: Dra. Cristina Maria Andrade Pereira Gonçalves

Licenciatura: Medicina

Grau Académico: Assistentes Graduadas do Serviço de Hematologia Clínica do
Hospital Santo António - Centro Hospitalar do Porto

Resumo

Introdução: A hemofilia é um distúrbio hereditário raro, ligado ao cromossoma X, causado pela deficiência dos factores de coagulação VIII e IX. A principal característica clínica da hemofilia severa é a hemorragia articular, cuja recorrência poderá desencadear lesões articulares progressivas e irreversíveis, com possível evolução para a artropatia hemofílica.

O tratamento dos doentes hemofílicos sofreu uma grande revolução nas últimas décadas. A prevenção das hemorragias articulares e da artropatia hemofílica tornou-se possível através do tratamento profilático, ou seja, pela infusão precoce e regular dos factores de coagulação em falta. Além disso, foram criadas novas opções de tratamento que fornecem ao doente a possibilidade de escolherem aquela que melhor se adequa ao seu estilo de vida.

No entanto, o desenvolvimento de inibidores mantém-se como o principal obstáculo no tratamento dos doentes com hemofilia.

Objectivo: Considerando o tratamento da hemofilia como tema central do trabalho, pretende-se não só descrever os diferentes tipos de tratamento actualmente disponíveis, como também, expor as suas vantagens e desvantagens.

Desenvolvimento: Existem dois modelos de reposição dos factores de coagulação em falta: o tratamento *on-demand*, quando ocorre um episódio hemorrágico agudo, ou o tratamento profilático em que os doentes são sujeitos a infusões regulares dos factores de coagulação de modo a prevenir a ocorrência de hemorragias. Este último é o tratamento defendido para crianças com hemofilia severa e quanto mais cedo começar, melhores serão os resultados. O procedimento de Malmo é considerado o tratamento padrão da profilaxia primária. No entanto, vários autores sugerem que a profilaxia secundária permite uma melhor individualização do tratamento.

O tratamento dos inibidores (anticorpos que inactivam o factor de coagulação repostos num doente hemofílico) permanece um desafio para os profissionais de saúde. A terapêutica profilática parece ter um efeito protector contra o seu aparecimento.

Conclusão: Ainda não existe consenso quanto ao tratamento mais adequado para os doentes hemofílicos. Estudos futuros poderão contribuir para a optimização da abordagem a esta doença.

Palavras-chave: hemofilia, criança, profilaxia, tratamento *on-demand*, inibidores.

Hemofilia

A hemofilia representa um grupo de distúrbios hereditários e recessivos, ligados ao cromossoma X, cuja deficiência ou ausência de determinados factores da coagulação no sangue facilitam a ocorrência de hemorragias. Ela pode ser classificada em Hemofilia A (deficiência do factor VIII) ou em Hemofilia B (deficiência do factor IX). A Hemofilia A afecta 1 em cada 5000 a 10000 homens, enquanto a Hemofilia B afecta 1 em cada 25000 a 30000 homens.

Cerca de 1/3 dos novos casos é esporádica ⁽¹⁾, ou seja, refere-se a mutações de novo na mãe ou no filho, sem que haja qualquer história familiar de hemofilia. ⁽²⁾

Através da medição da concentração dos factores de coagulação activos no sangue, a hemofilia pode ser classificada em severa (< 1% da actividade normal), em moderada (1-4%) ou ligeira (5-25%). Esta classificação permite prever qual a frequência de episódios hemorrágicos que é esperada. Quando existe a suspeita de um doente ser hemofílico, são estes níveis que deverão ser determinados visto que, em casos ligeiros, o tempo de tromboplastina parcial activa pode ser normal.

Assim, dependendo da concentração destes factores activos numa pessoa, podemos ter um amplo espectro de diferentes manifestações hemorrágicas, que podem ocorrer espontaneamente ou após um ligeiro trauma. Exemplos dessas manifestações são os hematomas, as equimoses, as hemorragias da mucosa, as hemorragias intracranianas, articulares, musculares, retroperitoneais, pós-cirúrgicas e as hemorragias após extracção dentária. No entanto, as características clínicas típicas da hemofilia são as hemorragias articular (hemartrose) e muscular. Esta maior susceptibilidade do hemofílico a hemorragias músculo-esqueléticas é uma causa conhecida para o desenvolvimento de “articulações-alvo”. A definição das articulações-alvo é controversa, mas no Canadá é aceite como sendo um mínimo de 3 hemorragias numa única articulação, num período consecutivo de 3 meses. ⁽³⁾ Porém, é possível a ocorrência de hemorragias músculo-esqueléticas traumáticas num doente com hemofilia ligeira, com subsequentes danos permanentes a um determinado grupo muscular ou articulação, se não forem tratadas prontamente.

Na hemofilia severa, 92% do total de episódios hemorrágicos ocorrem nas articulações e 80% destas ocorrem nos tornozelos, joelhos e cotovelos. ⁽⁴⁾

As hemartroses isoladas são, geralmente, inofensivas pois uma vez que o sangue seja reabsorvido e o edema diminua, tanto a mobilidade como a função serão restauradas, sem que haja qualquer alteração a nível imagiológico. Já as hemorragias articulares recorrentes

causam lesão em vários elementos articulares podendo, eventualmente, levar ao desenvolvimento da artropatia hemofílica.

A artropatia hemofílica é a causa mais importante de morbilidade em doentes com hemofilia severa. Caracteriza-se por hipertrofia sinovial, depósitos de hemosiderina, degradação da cartilagem com envolvimento ósseo, afectando posteriormente a mobilidade articular. ⁽⁵⁾ Uma vez estabelecida, a artropatia segue um processo irreversível e progressivo, apesar da administração dos factores de coagulação. ^(6,7)

Ela pode ser avaliada através de vários métodos, cada um com um sistema de pontuação: pode ser através de um método clínico (proposto pela *World Federation of Haemophilia* ^[8,9]), ou imagiologicamente, por raio-X (proposto por Pettersson ^[10]) ou por imagens de ressonância magnética (*score* de Denver ^[11]).

A RMN é considerada a ferramenta mais sensível para despistar os primeiros sinais de artropatia hemofílica, enquanto o raio-X visualiza apenas as alterações articulares mais grosseiras.

A Hemofilia A e B são clinicamente indistinguíveis uma da outra e sem o seu correcto tratamento, as hemorragias poderão conduzir a uma maior morbilidade, dor e diminuição do tempo médio de vida. Na Suécia, em 1960, por exemplo, a esperança média de vida para uma pessoa com hemofilia era de 23 anos mas actualmente, com a profilaxia precoce, a esperança média de vida é praticamente normal. ⁽¹²⁾

O tratamento da hemofilia requer assim, a correcção dos defeitos da coagulação, com reposição dos factores em falta. Estes produtos podem ser desenvolvidos através da concentração e purificação dos factores VIII e IX do plasma, ou por técnicas de recombinação. Actualmente, ambos são considerados seguros, mas apenas uma pequena proporção dos doentes a nível mundial tem acesso a eles.

Hemofilia na Criança

Uma criança hemofílica é um desafio para os pais e para a equipa de saúde que a acompanha. A sua avaliação clínica começa com a colheita pormenorizada da história clínica, tendo em conta a idade, o sexo, a apresentação clínica, a história médica passada e a história familiar.

Se a hemofilia é uma conhecida doença no seio de uma família, então o seu diagnóstico é feito no período neonatal. Se for um caso esporádico, a maioria das crianças com a forma severa da doença é diagnosticada no primeiro ano de vida ⁽¹³⁾. O requisito para a terapêutica

de reposição poderá estar assim limitado, pois o diagnóstico pode ser atrasado pela ausência de hemorragias e/ou história familiar prévia de hemofilia. ⁽¹⁴⁾ Nestas circunstâncias, um stress hemostático inesperado como uma cirurgia ou um trauma, podem colocar a criança numa situação de risco de vida.

A apresentação clínica da doença, nomeadamente, as hemorragias articulares, costumam surgir quando a criança está a aprender a andar. No entanto, a idade pode variar entre os 1 e os 5 anos de idade, com uma maior incidência entre os 1,2 e os 2 anos de idade. ⁽¹³⁾ Uma criança do sexo masculino que começa a dar os primeiros passos e que apresenta articulações edemaciadas e dolorosas, à partida terá hemofilia.

Sendo a doença músculo-esquelética a consequência mais predominante e importante da hemofilia, em 2002, a *Physiotherapy Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group* (IPSG) harmonizou os já existentes métodos de avaliação das articulações, com o objectivo de desenvolver uma nova ferramenta de avaliação mais sensível. Em 2003 foi então criado o *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS) que pretende ser um instrumento único de avaliação internacional para crianças com Hemofilia. É um *score* com 11 itens que avalia as alterações articulares em crianças com idades compreendidas entre os 4-18 anos, e que é sensível ao crescimento normal e às alterações precoces das articulações. ⁽¹⁵⁾ Em Setembro de 2003, foi conduzido um estudo para testar a eficácia deste sistema de avaliação, onde foram obtidos excelentes resultados. ⁽¹⁶⁾

Com o tratamento moderno, a criança com hemofilia grave pode levar uma vida normal, cuja qualidade não deverá ser diferente da dos seus amigos sem hemofilia. Tanto a terapêutica aguda como a profilaxia regular com factores de coagulação viralmente seguros, deverão protegê-la contra uma futura artropatia hemofílica.

Tratamento da Hemofilia na criança

O tratamento dos doentes com hemofilia é um processo complexo que requer a implementação de cuidados preventivos, o uso de terapêuticas de reposição, não só durante os episódios de hemorragias agudas mas também como um meio profilático, e o tratamento das eventuais complicações que poderão surgir ao longo da história natural da doença.

Os factores de coagulação disponíveis para o tratamento de doentes hemofílicos podem ser produtos derivados do plasma ou factores recombinantes.

Actualmente, o nível elevado de segurança dos produtos derivados do plasma é um factor preponderante para que sejam largamente usados, mesmo nos países que têm a possibilidade

de usar factores de recombinação, por sua vez, mais caros.⁽¹⁷⁾ No entanto, são estes últimos, os principais produtos usados no tratamento da hemofilia em países como a Europa Ocidental e os EUA, verificando-se uma tendência constante para o seu crescente consumo.⁽¹⁷⁾

A primeira geração de produtos recombinantes que foi criada era muito segura e apresentava uma elevada eficácia.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Mesmo assim, os fabricantes decidiram implementar melhorias tecnológicas, levando a uma redução substancial no seu conteúdo de proteínas, com excepção dos factores VIII e IX.⁽²¹⁻²³⁾

Outros fármacos que podem ser usados na hemofilia são a desmopressina, o ácido tranexâmico e o ácido ípsilon-aminocapróico. A desmopressina é o tratamento de escolha nos doentes com hemofilia ligeira, que demonstraram ser responsivos a este fármaco. Pode ser usado, profilaticamente, 30 a 60 minutos antes de qualquer procedimento cirúrgico, de modo a assegurar hemostase. A hiponatremia é um dos seus efeitos colaterais e a ingestão de fluídos deve ser restrita, durante as 24 horas seguintes.⁽²⁴⁾ Tanto o ácido tranexâmico⁽²⁴⁾ como o ácido épsilon-aminocapróico (antifibrinolíticos) são eficazes no controlo das hemorragias da mucosa.

Existem dois modelos de reposição dos factores de coagulação em falta. Os doentes com hemofilia severa são tratados de forma aguda quando ocorre uma hemorragia (tratamento *on-demand*), ou são sujeitos a infusões regulares dos factores de coagulação de modo a prevenir a ocorrência dos episódios hemorrágicos (profilaxia).

Tratamento *on-demand*

O objectivo do tratamento *on-demand*, também conhecido como tratamento baseado no episódio, é interromper uma hemorragia o mais precocemente possível, evitando assim, lesões a longo-prazo do sistema músculo-esquelético. A eficácia do tratamento depende em quão rápido poderá ser iniciado após a hemorragia ter sido despoletada.

Uma regra geral do tratamento de emergência é, em caso de dúvidas, proceder imediatamente à reposição do factor de coagulação, antes de serem tomadas quaisquer medidas de estudo clínico.⁽²⁵⁾ O cálculo da dose necessária para adquirir um nível hemostático de FVIII e FIX é demonstrado na tabela seguinte.⁽²⁴⁾

Factor	Cálculo da dose
FVIII	FVIII (U) = % aumento desejado do FVIII plasmático x peso (Kg) x 0,5
FIX	FIX (U) = % aumento desejado do FIX plasmático x peso (Kg) x 1,4

Existem vários outros procedimentos minimamente invasivos frequentemente usados no tratamento *on-demand* da hemofilia.

Na suspeita de uma hemartrose maciça, a artrocentese é o tratamento principal para o alívio da dor do doente e para o acelerar da sua recuperação. Segundo Roosendaal et al. ⁽²⁶⁾ deverá ser tomado um cuidado especial para reduzir o peso total do sangue intra-articular e, assim, reduzir a carga total de ferro presente. Quando ocorre uma hemorragia, frequentemente, a membrana sinovial da articulação demora um período relativamente longo de tempo a absorver esta quantidade substancial de sangue. Durante esse processo, há uma exposição permanente da cartilagem às elevadas concentrações de sangue. Considerando as evidências de vários estudos humanos *in vitro* e caninos *in vivo* existe uma relação dependente da dose e do tempo de exposição da cartilagem ao sangue e a apoptose dos condrócitos. Sendo assim, a aspiração do sangue intra-articular deverá ser feita o mais cedo possível para minimizar a lesão da cartilagem. ⁽²⁷⁾

Por outro lado, pensa-se também que a exposição da membrana sinovial, à presença recorrente de depósitos de ferro derivado da hemoglobina, poderá actuar como um estímulo para a proliferação de sinoviócitos. Estas, por si só, poderão atrair células inflamatórias que produzem enzimas e citocinas que, conseqüentemente, poderão causar a destruição da cartilagem. Deste modo, o tratamento-chave para os doentes com hemorragias recorrentes e sinovite crónica é a sinoviartese, que apresenta uma taxa de sucesso de 80%. ⁽²⁷⁾ Este tratamento refere-se a uma injeção intra-articular de uma substância que desencadeia a fibrose da membrana sinovial e do plexo subsinovial. Este procedimento deverá ser realizado antes das evidências imagiológicas de artropatia crónica. Existem 2 tipos de sinoviartese: a radiosinoviartese (RS), que se refere à ablação da membrana sinovial por injeções intra-articulares de radioisótopos (em Portugal usa-se o itrium); e a sinoviartese química (SQ), em que geralmente o agente utilizado é a rifampicina.

Dado que os materiais radioactivos não se encontram facilmente disponíveis, a SQ é frequentemente usada com uma taxa de sucesso elevada em doentes devidamente seleccionados.

Um estudo Sul-Americano ⁽²⁸⁾ demonstrou eficácias semelhantes entre a RS e a SQ (rifampicina) mas Molho et al. ⁽²⁹⁾ evidenciou uma eficácia em 44% dos resultados com o uso da SQ (ácido ósmico) versus os 81% da RS.

A RS é um dos tratamentos de escolha em doentes com inibidores (anticorpos contra os factores de coagulação). Além disso, permite que um cirurgião obtenha uma fibrose completa da membrana sinovial, geralmente em apenas uma única sessão, sem ter que recorrer a

injecções dolorosas repetidas, diminuindo, assim, o risco de complicações hemorrágicas e o consumo de concentrados. ⁽²⁷⁾

Profilaxia da Hemofilia na criança

Hemofílicos com a forma severa da doença podem manifestar hemorragias nas articulações com uma frequência que chega aos 20 a 30 episódios por ano. ^(30,31)

Observações clínicas dos doentes com hemofilia ligeira ou moderada, com níveis de factores VIII e IX $\geq 1\%$, apresentam uma menor frequência de hemorragias articulares e raramente ocorre o desenvolvimento de artropatia. Deste modo, o principal objectivo da terapêutica profilática, desde os pioneiros tratamentos Suecos, foi e tem sido minimizar o número de hemorragias articulares desde uma idade precoce, convertendo a forma severa da doença numa mais ligeira. Como tal, torna-se possível prevenir o declínio músculo-esquelético causado pela artropatia hemofílica, a principal causa de morbilidade e diminuição da qualidade de vida em doentes com hemofilia severa. ⁽³²⁾

Foram realizados vários estudos ao longo das últimas duas décadas que demonstram claramente os benefícios do tratamento profilático. Nillsson *et al.* ⁽³³⁾ demonstraram em 1992, num grupo de 60 doentes, que a profilaxia protege-os do desenvolvimento da artropatia hemofílica e que, quanto mais cedo começar o tratamento profilático, melhores serão os resultados.

O estudo de Kreuz *et al.* ⁽³⁴⁾ veio reforçar os resultados mencionados anteriormente. Os doentes em estudo foram divididos em grupos de tratamentos baseados na idade de início da profilaxia. Aqueles que manifestaram mais de 6 hemorragias articulares antes do início da terapêutica profilática demonstraram uma deterioração articular, enquanto os doentes com uma ou nenhuma hemorragia articular não apresentaram qualquer alteração. O achado interessante deste estudo é que mesmo um pequeno número de hemorragias articulares pode iniciar a lesão irreversível das articulações e sua progressão, independentemente do tratamento.

A profilaxia tornou-se, assim, no tratamento de primeira escolha recomendado pela Organização Mundial de Saúde e pela *World Federation of Haemophilia* desde 1994 ^(33, 35), sendo o tratamento *standard* para crianças com hemofilia severa ⁽³⁶⁾.

A definição de profilaxia primária é a infusão regular de factores de coagulação com início após o primeiro episódio hemorrágico articular ou antes dos 2 anos de idade. ^(37, 38) Recentemente, a PEDNET (*European Paediatric Network for Haemophilia Management*), baseada na colaboração de 23 pediatras de 16 países europeus, emitiu as seguintes definições sobre os diferentes agendamentos dos tratamentos da profilaxia primária: Profilaxia Primária

A é o tratamento regular contínuo iniciado após a primeira hemorragia articular e antes dos 2 anos de idade; e a Profilaxia Primária B refere-se ao tratamento regular contínuo iniciado antes dos 2 anos de idade sem história de hemorragias articulares prévias.⁽³⁹⁾

Astermark et al.⁽⁴⁰⁾ publicaram um estudo que avaliou os resultados do tratamento profilático, de acordo com a idade do seu início. O grupo que iniciou a profilaxia antes dos dois anos de idade teve uma proporção maior de crianças sem lesões articulares, comparativamente aos outros grupos. Os resultados também indicaram que a idade de início da profilaxia é um factor preditivo independente para o desenvolvimento da artropatia e que a dose inicial e o intervalo de infusão não o são. Já van den Berg et al.⁽⁴¹⁾, publicaram um estudo que incluía crianças hemofílicas com menos de 6 anos de idade, nascidas entre 1974 e 1991, e cujos resultados sugeriram que a profilaxia deveria ser determinada pela gravidade da doença e iniciada apenas depois da primeira hemorragia articular.

O tratamento profilático adequado depende, assim, se o objectivo é manter uma boa função articular para uma vida sedentária ou se o que se pretende é uma obter uma hemostase relativamente normal que permita uma vida diária mais activa. Embora estes objectivos variem em diferentes países e centros de tratamento, existe o consenso geral de que o tratamento profilático deverá começar precocemente.

O procedimento de Malmo é considerado o tratamento padrão da profilaxia primária, tendo sido recomendado pela *World Federation of Hemophilia* (WFH), pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pela *UK Haemophilia Centre Doctors' Organization* (UKHCDO) e pela *Medical and Scientific Advisory Council of the US National Hemophilia Foundation*. Este tratamento envolve a infusão de 25-40 unidades/kg do factor VIII em dias alternados (mínimo 3 vezes por semana) para a hemofilia A e 25-40 unidades/kg do factor IX, 2 vezes por semana para os casos de hemofilia B.^(7, 33)

Vários estudos dividem a profilaxia nas categorias de alta dose e dose intermédia. Os protocolos de alta dose são muito usados na Suécia (procedimento de Malmo), onde o objectivo do tratamento é tornar a vida de um hemofílico o mais normal possível, reflectindo-se em *guidelines* que procuram manter o FVIII activo >1% do normal e evitar qualquer hemorragia, sendo necessário doses elevadas de FVIII, várias vezes por semana, dependendo do tipo de hemofilia.^(42,43)

Já os protocolos de dose intermédia são usados na Holanda, onde os níveis de infusão são geralmente de 15-25 IU/Kg 2 a 3 vezes por semana, estando estas doses sujeitas a ajustes, de acordo com as necessidades clínicas do doente (ex: frequência das hemorragias).⁽⁴⁴⁾

O estudo de Fischer et al.⁽⁴⁵⁾ ocorrido entre 1970-1990 combinou a Suécia (42 doentes) e a Holanda (86 doentes) e procurou comparar estes dois regimes profiláticos de doses. Os

resultados sugeriram que, comparativamente à dose intermédia, a profilaxia com dose elevada acarreta um menor número de hemorragias articulares e custos mais elevados. No entanto, após um follow-up de 17 anos, reduz apenas ligeiramente a artropatia clínica. Esta possível adequabilidade dos tratamentos de dose intermédia para os doentes hemofílicos é altamente promissora devido a três razões: a primeira é que poderá aumentar a adesão ao tratamento, uma das principais barreiras da implementação da profilaxia; a segunda é que países com um estatuto económico mais baixo poderão ver facilitada o acesso para aquisição e uso deste tratamento; e a terceira razão é de que poderá ajudar na resolução do problema das infecções relacionadas com os dispositivos de acesso venoso central. ⁽⁴⁶⁾ Faltam ainda estudos a longo prazo sobre estes dois tipos de tratamento.

A profilaxia secundária tem como objectivos, não só, prevenir as hemorragias recorrentes, como também evitar a progressão da doença articular.

Este tratamento pode ser de longa duração iniciando-se após duas ou mais hemorragias articulares, ou após os 2 anos de idade. No entanto, a profilaxia secundária pode constituir um tratamento periódico, cujo objectivo é manter os doentes abaixo de determinados limites ortopédicos e radiológicos de acordo com a respectiva idade. ⁽¹³⁾

Os estudos mostram claramente os benefícios da profilaxia secundária. Doentes que iniciaram tardiamente as infusões profiláticas mantiveram a função articular e apresentaram menor dor e morbilidade, comparativamente a grupos-controlo. ^(47,48)

Um argumento usado a favor deste tipo de profilaxia é de que, como o fenótipo das hemorragias varia entre as crianças, ao atrasar o início da profilaxia, permite não só identificá-lo como individualizar posteriormente o tratamento para cada criança. ⁽⁴²⁾ Estudos recentes e a experiência clínica demonstraram que cerca de 10-15% dos indivíduos com o fenótipo de hemofilia severa podem não apresentar hemorragias espontâneas e comportarem-se clinicamente como doença ligeira ou moderada. ^(42, 49) As primeiras hemorragias articulares nestes doentes podem ocorrer um pouco mais tarde que outras hemorragias – entre os 1,2 e os 3 anos de idade e, por vezes, apenas aos 7 anos de idade. ⁽⁵⁰⁾ Além disso, de acordo com alguns dados, nem todas as articulações que estão sujeitas a hemorragias recorrentes irão dar origem a articulações-alvo. ⁽⁴⁵⁾

Feldman et al. ⁽⁵¹⁾ publicaram resultados de um ensaio clínico de 25 doentes jovens Canadenses (idades compreendidas entre 1 e os 2,5 anos no início do estudo) com hemofilia A severa. O objectivo era verificar se uma abordagem profilática mais individualizada poderia reduzir o uso do factor de coagulação VIII, com efeitos finais satisfatórios. Os resultados demonstraram não só ser possível diminuir o uso do factor de coagulação, mas também a necessidade de um acesso venoso central (AVC). No entanto, em termos de lesão articular,

28% dos doentes necessitaram profilaxia na sua dose total e 9 dos 25 desenvolveram articulações-alvo. Permanece assim a dúvida sobre os efeitos a longo-prazo relativamente à lesão articular. Por outro lado, apesar do número de hemorragias articulares ter sido ligeiramente mais elevado do que aquele obtido no estudo por Manco-Johnson et al. ⁽³⁶⁾, é, no entanto, menor do que geralmente é verificado no contexto do tratamento *on-demand*. Este estudo abriu um debate sobre qual o número de hemorragias articulares aceitáveis e como poderemos individualizar a profilaxia para as necessidades do doente. Outro argumento a favor da profilaxia secundária é de que quanto mais tarde começarem as injeções regulares, maior é a possibilidade de evitar a necessidade por um AVC. ⁽⁴²⁾

Por todos estes argumentos, alguns autores sugerem que o início estipulado da profilaxia a uma predeterminada idade poderá levar a um sobretratamento dos doentes e a custos desnecessários. ⁽⁵²⁾

A superioridade da profilaxia primária sobre a profilaxia secundária foi confirmada no estudo Sueco de Astermark et al. ⁽⁴⁰⁾ já mencionado anteriormente, onde a idade de início da profilaxia demonstrou ser um factor preditivo independente para o desenvolvimento da artropatia. No entanto, não foi detectado qualquer diferença significativa ao nível das articulações entre crianças a iniciarem profilaxia de alta-dose (25-40 IU/Kg 2-3 vezes por semana) antes dos 3 anos de idade e aquelas que iniciaram entre os 3 e os 5 anos de idade, indicando que o início precoce do tratamento é importante mas a sua individualização, tendo como base o padrão de episódios hemorrágicos do doente, também é possível.

De acordo com a *World Federation of Hemophilia*, os doentes sujeitos a tratamento profilático deverão ser avaliados a cada 6 a 12 meses, sendo importante verificar: a componente músculo-esquelética (clínica e imagiologicamente, utilizando os *scores* já mencionados), as dosagens de factores de coagulação usadas, o desenvolvimento de inibidores, infecções relacionadas com transfusões e, não menos importante, a qualidade de vida do doente.

A ocorrência precoce de uma hemorragia que acarreta risco de vida para o doente é geralmente considerada uma razão válida para iniciar profilaxia regular e, em determinados casos, poderá ser decidido iniciar profilaxia contínua após episódios hemorrágicos não-articulares, tais como um hematoma maciço recorrente. Entender a vida social e o compromisso da família, baseado nas discussões com os pais e profissionais de saúde, deverá ser considerado um pré-requisito para esta decisão.

Existe ainda alguma controvérsia quanto às doses administradas de factores de coagulação e aos seus intervalos. Provavelmente deve-se ao facto de que a escolha do objectivo de um tratamento profilático depende não só nas prioridades do sistema nacional de saúde de um

determinado país mas também, nos recursos disponíveis por esse sistema de saúde para o tratamento de doentes hemofílicos, o que tem como consequência a variedade de terapêuticas profiláticas entre os diferentes centros de tratamento.

A profilaxia, com o objectivo de interromper o ciclo vicioso de hemartroses recorrentes e consequente degradação articular, trouxe a esperança de que é possível evitar lesões irreversíveis. Através da profilaxia primária, o prognóstico da artropatia hemofílica melhorou significativamente embora a maioria dos doentes com hemofilia a nível mundial apenas tenham acesso à terapêutica profilática tardiamente ou são tratados quando ocorre algum episódio hemorrágico.⁽⁴⁾ O maior desafio da profilaxia baseia-se, assim, nos elevados custos dos factores de coagulação e sua disponibilidade para os doentes.⁽⁵³⁾

Outros cuidados

Quando o tratamento da hemofilia implica infusões regulares numa idade precoce e mantida durante longos períodos via domicílio, a disponibilidade do acesso venoso e a sua duração são cruciais.

Para a maioria dos centros de tratamento da hemofilia e para as famílias, o acesso venoso de escolha é uma veia periférica que geralmente é suficiente para o tratamento planeado^(54,55). Alguns autores sugerem iniciar este tipo de procedimento, uma vez por semana, e aumentar, sucessivamente, a frequência das infusões.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ Esta nova abordagem baseada no aumento da frequência da infusão de factores, dependendo se a hemorragia é ou não satisfatoriamente interrompida, carrega a promessa de ser ao mesmo tempo menos cara e menos exigente para os acessos venosos do doente do que as infusões administradas em dias alternativos. No estudo de Blanchette et al.⁽⁵⁹⁾ cerca de metade dos rapazes com hemofilia severa apresentou uma significativa diminuição da frequência de episódios hemorrágicos com uma única dose de 50 U/Kg de factor VIII.

Relativamente ao uso de uma veia periférica, esta medida não está associada a nenhum risco de complicação severa, pois a utilização de agulhas de pequeno calibre e a rápida infusão são suficientes para uma eficaz e segura administração dos factores de coagulação. Porém, as múltiplas tentativas de punção venosa poderão causar algumas hemorragias ligeiras e equimoses no local da injeção. Os pais devem ser treinados nas técnicas padronizadas de punção venosa e deve-lhes ser explicado que o local da injeção deverá ser alterado frequentemente, de modo a evitar a cicatrização da pele e das paredes dos vasos. Anestésicos locais podem ser usados para minimizar a dor e permitir uma adaptação gradual da criança à prática de infusões regulares.⁽⁶⁰⁾ No entanto, em muitos casos, torna-se necessário o uso de

um acesso venoso central (AVC), de modo a facilitar o tratamento em crianças, cuja via periférica seja problemática.

Foram criados dois tipos de dispositivos de acesso venoso central (DAVC) para crianças hemofílicas: dispositivos totalmente implantáveis referidos como “portas” e linhas externas. Embora seja necessário o uso de agulhas, os dispositivos totalmente implantáveis oferecem muitas vantagens quando comparados aos cateteres externos, nomeadamente, podem durar mais, não podem ser acidentalmente deslocados, não necessitam de cuidados diários e não precisam de protecção durante exposição à água (banho, nadar). Por outro lado, as linhas externas são mais facilmente inseridas e removidas e não sujeitam os doentes a possíveis picadas acidentais com as agulhas. ⁽⁶⁰⁾

Todos os DAVC são inseridos nas veias jugulares interna/externa ou na veia subclávia que são expostas através duma incisão cervical. De seguida, a extremidade do cateter é então colocada na veia cava superior. No caso da colocação da “porta”, uma bolsa é geralmente criada no tecido subcutâneo, por baixo da clavícula.

A criação de um AVC introduz riscos que têm de ser contrabalançados com os seus possíveis efeitos benéficos no doente. As infecções são as complicações mais frequentes associadas ao uso de um cateter venoso central (CVC) em crianças hemofílicas. ⁽⁶¹⁾ Elas podem ser classificadas como locais (local de saída), regionais (túnel ou bolsa) ou sistémicas (sépsis), com respectivo aumento do grau de gravidade.

Foi sugerido que a hemorragia perto da “porta” ou do local de saída poderá favorecer o crescimento microbiano e, conseqüentemente, a infecção do cateter. ^(62, 63) Vários estudos retrospectivos estimaram que ocorre cerca de 0,2 a 0,3 infecções por 1000 cateteres (geralmente cateteres-porta “Port-A-Cath”). ⁽⁶²⁾ Outros estudos apresentaram uma frequência de infecções mais elevada de aproximadamente 1 a 2 infecções por 1000 cateteres. ^(64,65) Numa meta-análise realizada por Valentino et al. ⁽⁶⁶⁾, os resultados demonstraram que a incidência de infecções nos dispositivos “porta” era, aproximadamente, um terço menor do que a citada nas linhas externas e que, num modelo multivariável, os inibidores aumentavam significativamente o risco de infecção. Segundo o estudo de Mancuso et al. ⁽⁶³⁾, a necessidade de DAVC foi maior em crianças com inibidores que procederam à inserção da “porta” numa idade muito precoce. Estas crianças tiveram também uma ocorrência precoce e frequente de infecções, com uma conseqüente remoção antecipada da “porta” em relação às crianças sem inibidores. Além disso, o uso diário do dispositivo “porta” foi associado a infecções recorrentes mais precoces.

Existem ainda outros factores que podem influenciar as taxas de infecção relacionadas com o uso do CVC, como as medidas de higiene asséptica, qualidade de educação e adesão dos familiares e profissionais de saúde.

A trombose é a segunda complicação mais comum do AVC nas crianças com hemofilia. A maioria dos cateteres desenvolve, frequentemente, uma camada de fibrina na extremidade ou na superfície externa que dificulta a aspiração ou causa alguma resistência à infusão no cateter.⁽⁶⁷⁾ Na maioria das vezes, esta camada é inofensiva. No entanto, pode progredir para uma microtrombose sem qualquer significado clínico ou para uma trombose imagiologicamente evidente que, dependendo do local, pode ser assintomática (se esta ocorrer no cateter ou à volta dele) ou com sintomas (se ocorrer uma trombose mural na parede dos vasos). Um estudo de Price *et al.*⁽⁶⁸⁾ revelou sinais imagiológicos de trombose em 13/16 (81%) das crianças, embora a relevância clínica destes achados não tenha sido ainda bem claro em alguns casos.

Não foram ainda bem identificados os factores de risco para trombozes em cateteres, embora um risco trombótico aumentado tenha estado associado com a inserção percutânea (vs. incisão cirúrgica) na veia subclávia (vs. veia jugular), na zona esquerda do corpo (vs. zona direita do corpo).⁽⁶⁹⁾

Frequentemente, a indicação para a criação de um AVC é uma combinação de recomendações médicas e sociais, cujo objectivo é permitir o tratamento domiciliário, executado pelos pais.

Recentemente, a criação de uma fístula arteriovenosa (FAV) tem sido citada como uma alternativa viável aos DAVC e cujos resultados têm sido bons, com registo de poucas complicações.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

A FAV é geralmente criada numa zona proximal ao cotovelo, através da anastomose arteriovenosa entre a artéria braquial e uma veia próxima, utilizando as técnicas *end-to-side* ou *side-to-side*. Uma maturação bem sucedida da anastomose é definida como uma dilatação e arterialização da veia de maneira a permitir infusões concentradas regulares, o que geralmente ocorre 1 ou 2 meses após a sua criação cirúrgica.⁽⁶⁰⁾

Cerca de 50% dos hemofílicos não diagnosticados sangram em associação com a circuncisão. Por esta razão, crianças nascidas de mães em que se suspeita serem portadoras do gene, não devem ser circuncidadas até que a hemofilia tenha sido excluída.⁽⁷³⁾

Em relação às imunizações, a vacina para a hepatite B deve ser administrada em todos os neonatos com hemofilia logo após o seu nascimento, podendo ser aplicada subcutaneamente, em vez da tradicional injeção IM. Todas as restantes imunizações por injeção IM devem ser realizadas com uma agulha de calibre 25-27 mm, dependendo da massa muscular do neonato

em causa, e posteriormente deverá ser aplicada pressão no local da injeção por 5 a 10 minutos. ⁽⁷³⁾

Está ainda recomendada à criança, uma intervenção precoce sobre cuidados dentários, de modo a ensinar qual a melhor maneira de escovar e limpar os dentes no seu quotidiano, prevenindo não só hemorragias como também futuros procedimentos com o mesmo desfecho (ex: extracção dentária).

A actividade física deverá ser encorajada e apoiada. Se um rapaz decide realizar alguma actividade desportiva devemos ter em conta vários pontos: a gravidade da hemofilia, a terapêutica profilática, e a história do desenvolvimento de inibidores e de articulações-alvo. Deve ser encorajado o uso de equipamento de protecção e determinados exercícios devem estar condicionados e sujeitos a discussão.

O melhor desporto para alguém com hemofilia é a natação. Outros desportos possíveis e seguros são o *badminton*, o ciclismo, a dança, o golfe, vela, ténis de mesa, caminhada e *yoga*. ⁽²⁷⁾

Por último, é importante o aconselhamento psicossocial e genético para a família com uma criança hemofílica, bem como a aprendizagem sobre todos os aspectos clínicos e respectivos tratamentos desta doença.

Desenvolvimento de inibidores

Um aspecto que permanece controverso no tratamento dos hemofílicos é se o uso de factores recombinantes está associado a um maior risco no aparecimento dos inibidores.

Os inibidores são anticorpos que inactivam o factor de coagulação repostos num doente hemofílico. Eles desenvolvem-se após as primeiras 10 a 20 exposições em cerca de 30% dos doentes com hemofilia severa. ⁽⁷⁴⁾

Entre os doentes com hemofilia B, os inibidores são muito menos frequentes, afectando apenas cerca de 1 a 6% dos doentes. No entanto, o seu desenvolvimento pode estar associado a reacções alérgicas ligeiras ou severas que ocorrem durante a administração do factor de coagulação IX. ⁽⁷⁵⁾

Os inibidores podem ser descobertos durante um rastreio de rotina realizado numa consulta normal, ou alternativamente, a sua existência pode ser suspeita quando subitamente e inesperadamente uma hemorragia não consegue ser interrompida como deveria em resposta ao tratamento de reposição.

A presença de inibidores é geralmente confirmada pela utilização de um teste sanguíneo específico chamada análise de inibidores de *Bethesda*.

Quando um anticorpo é detectado é, geralmente, classificado como sendo de alta ou baixa resposta, dependendo da estimulação do sistema imune do hemofílico à exposição repetida do factor VIII ou IX. Curiosamente, as características de um inibidor podem alterar-se ao longo do tempo.⁽⁷⁵⁾

Desde o advento da produção de factores de coagulação seguros, com um risco negligenciável para a transmissão de patógenos, o desenvolvimento de inibidores tornou-se a complicação mais importante e desafiante do tratamento dos doentes hemofílicos nos países desenvolvidos, não só pela dificuldade que impõe no tratamento das hemorragias como também pela ineficácia a que submete a terapêutica profilática em muitos casos.⁽⁴⁶⁾

Nos últimos anos, dados experimentais⁽⁷⁶⁾ e dois estudos coortes retrospectivos^(77, 78) realizados em rapazes com hemofilia severa sem tratamento prévio, criaram a suspeita de que a incidência cumulativa de inibidores é maior com o uso de factor VIII recombinante do que com produtos derivados do plasma. Por outro lado, existe um estudo coorte publicado que demonstra respostas semelhantes do sistema imune entre estas duas formas de tratamento⁽⁷⁹⁾; consequentemente, este ponto provavelmente irá ficar por resolver até que ensaios clínicos randomizados sejam efectuados.⁽⁸⁰⁾

O desenvolvimento de inibidores é considerado um evento multifactorial pouco previsível, que inclui factores de risco ambientais e genéticos.

Em 2005, Morado et al.⁽⁸¹⁾ analisou a incidência de inibidores em 50 crianças hemofílicas e a sua relação com mutações, o tipo de factor de coagulação usado e a modalidade de tratamento. Vinte crianças apresentavam mutações associadas a um maior risco de desenvolvimento de inibidores. Dessas 20 crianças, 12 foram tratadas com tratamento *on-demand* e 8 com terapêutica profilática. Onze crianças sujeitas ao tratamento *on-demand* desenvolveram inibidores enquanto as crianças das sujeitas à profilaxia não apresentaram nenhum caso. Assim, foi demonstrado uma correlação significativa entre o grupo de crianças a receber o tratamento *on-demand* e o desenvolvimento de inibidores, independentemente das mutações ou do factor de coagulação usado.

No estudo caso-controlo de Santagostino et al.⁽⁸²⁾ a implementação da profilaxia foi avaliada como um possível factor de risco em um subgrupo de 25 hemofílicos. Os resultados obtidos foram de que 28% (7/25) dos doentes sujeitos à profilaxia desenvolveram inibidores, comparativamente aos 56% (18/32) no grupo de controlo, que não receberam terapêutica profilática. Os resultados foram significativos, mesmo após o ajuste da idade de início da exposição à profilaxia e dos factores genéticos de predisposição, sugerindo que a profilaxia tem um efeito protector contra o desenvolvimento de inibidores.

O efeito protector da profilaxia foi então confirmado no estudo de CANAL ⁽⁸³⁾, um estudo cohorte retrospectivo, de grandes dimensões, cujo objectivo foi avaliar a relação entre diferentes tipos de tratamento e o desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A severa não tratados previamente. Este estudo incluiu 366 doentes de 14 centros de hemofilia na Europa e Canadá. Em 24% dos doentes que desenvolveram inibidores clinicamente significativos, 79% destes foram altamente respondedores. A incidência dos inibidores estava claramente associada a cirurgias e ao tratamento intensivo na primeira exposição ao factor VIII. As crianças submetidas à profilaxia regular demonstraram um risco 60% menor de desenvolverem inibidores comparativamente aqueles que receberam tratamento *on-demand*. Os resultados destes estudos sugerem que a exposição ao factor VIII por si só, não é factor suficiente para desencadear a resposta imune e de que o tipo de tratamento implementado pode desempenhar um papel relevante. De facto, está postulado que numa exposição intensiva ao factor VIII na presença de situações de risco (como por exemplo, durante uma hemorragia major ou um cirurgia), poderão ser activadas células apresentadoras de antigénios que aumentam a produção de sinais estimuladores de linfócitos T e que, posteriormente, aumentarão a produção de anticorpos por linfócitos B. Por outro lado, a exposição regular ao factor VIII (profilaxia), na ausência destas situações de risco, poderá levar a uma regulação da resposta imune através da anergia periférica dos linfócitos T específicos para o factor VIII. ⁽⁸⁴⁾

Enquanto a evidência cada vez maior do efeito protector da profilaxia no desenvolvimento de inibidores poderá estimular cada vez mais o seu uso, os princípios da medicina baseada na evidência requerem que estes efeitos da profilaxia de início precoce sejam avaliados através de estudos prospectivos. ⁽⁴⁶⁾

As opções de tratamento para crianças com hemofilia e inibidores incluem o tratamento *on-demand* com agentes “*bypassing*” ou concentrados complexos de protrombina activa ou elevadas doses de factor de factor VIII (em doentes com baixas concentrações de inibidores) ^[85,86]; e a erradicação permanente dos inibidores através da terapêutica de indução de tolerância imunológica (ITI).

A eficácia de produtos que contornam a necessidade do uso dos factores VIII ou IX na coagulação intrínseca, ou seja, produtos “*bypassing*”, ficou estabelecida no início dos anos 80 por ensaios clínicos duplamente cegos e randomizados. ^(87, 88) Mas a eficácia dos produtos como o FEIBA e o Autoplex (concentrados complexos de protrombina activa) em controlar hemorragias espontâneas era menor do que aquela obtida pela utilização dos concentrados de factores VIII e IX em doentes sem inibidores (40-60% vs. 80-90%). ^(18-23, 87, 88)

O aparecimento do factor VII recombinante activo (rFVIIa) como um novo agente *bypassing* e o uso da indução da tolerância imunológica para erradicar os inibidores, esta última sendo já um tratamento pioneiro no início dos anos 80, criaram novas formas de combate.

O rFVIIa pode parar 80-90% das hemorragias espontâneas. Estudos demonstraram que esta eficácia é sobretudo útil se o rFVIIa for administrado precocemente no domicílio ^(89,90) ou antes da realização de uma cirurgia ortopédica electiva. ^(91,92) Um dos inconvenientes associado ao uso do rFVIIa, nomeadamente, a necessidade de administrar bólus intravenosos repetidos de 90-120 µg/Kg a cada 2-3 horas de intervalo devido ao tempo de semi-vida plasmático curto, parece ter sido ultrapassado pelos resultados de dois ensaios clínicos randomizados que demonstram que um único bólus de 270 µg/Kg é no mínimo igualmente eficaz. ^(93, 94) Esta abordagem na administração do tratamento é particularmente vantajosa em crianças e em, geral, em doentes com acessos venosos difíceis.

Quanto ao tratamento de indução da tolerância imunológica (ITI), específico para a erradicação dos inibidores, existem dois registos internacionais de grandes dimensões que evidenciam que esta abordagem dispendiosa e exigente, através da infusão diária ou frequente de doses elevadas de factor VIII, é eficaz em cerca de 70% dos casos ^(95,96), pelo que está recomendado o seu início precoce ⁽⁹⁷⁾. Crianças hemofílicas que desenvolvem inibidores altamente respondedores (≥ 5 unidades de Bethesda [UB]/ mL) deverão ser propostas para este tratamento. ⁽⁹⁷⁾ No entanto, os estudos preliminares do I-ITI Study (*International Immune tolerance induction Study*, <http://www.itistudy.com>) ^[98] sugeriram que infecções relacionadas com os cateteres poderão ter um impacto nos efeitos da ITI, em termos de taxa de sucesso e o tempo para o sucesso.

Tratamento *on-demand* vs Profilaxia

Foram realizados alguns estudos para comparar o tratamento *on-demand* com a terapêutica profilática.

Em 1994, Aledort et al. ⁽⁹⁹⁾ publicaram os resultados de um estudo longitudinal de 6 anos, não controlado, sobre estes dois tipos de tratamento e que envolveu 501 doentes com hemofilia A severa, com idades inferiores aos 25 anos, de 21 centros de tratamento da Hemofilia dos EUA, Europa e Japão. Neste estudo a profilaxia, nomeadamente a profilaxia secundária definida como o tratamento com duração média de 45 semanas por ano, reduziu significativamente a velocidade de deterioração das articulações, não só clinicamente, como também, por análise de exames de raio-X. Além disso, pareceu beneficiar os doentes que já apresentavam lesões

articulares no início do estudo e sugeriu que para que ela seja mais eficaz em comparação com o tratamento *on-demand*, a profilaxia secundária deverá ser administrada continuamente.

Em 2003, Steen Carlsson et al. ⁽¹⁰⁰⁾ compararam as diferenças entre estes dois tratamentos, avaliando os dados de 61 doentes adultos submetidos ao tratamento *on-demand* na Noruega e 95 doentes submetidos à profilaxia na Suécia. Foi um estudo retrospectivo baseado em registos clínicos obtidos entre 1989-1999 e dados adquiridos a partir de entrevistas com os doentes e seus familiares. O consumo médio anual do factor de coagulação entre os adultos (> 18 anos) foi de 3024 IU/Kg/ano para doentes sujeitos a terapêutica profilática e de 780 IU/Kg/ano para doentes a receber o tratamento *on-demand*. Os resultados demonstraram que os doentes sujeitos a tratamento *on-demand* foram submetidos a mais cirurgias (artrodeses, implantação de próteses, sinovectomias) e perderam mais dias de trabalho. O número de procedimentos cirúrgicos major requeridos como consequência directa da hemofilia foi substancialmente menor no grupo da profilaxia (n=9) do que no grupo do tratamento *on-demand* (n=76), com 3 dos procedimentos invasivos envolvendo o grupo da profilaxia associados aos acessos venosos centrais.

Um outro estudo semelhante envolvendo 2 países foi realizado por Fischer et al. ⁽¹⁰¹⁾ Nele, 49 doentes adultos da Holanda a receber profilaxia foram comparados com 106 doentes adultos franceses a receber tratamento *on-demand*, num *follow-up* que durou 22 anos. Os doentes que receberam profilaxia numa dose intermédia (15-25 IU/Kg 2 a 3 vezes por semana para a hemofilia A) por um período de 12,7 anos manifestaram menos episódios hemorrágicos e necessitaram de um menor número de cirurgias ortopédicas do que aqueles que receberam terapêutica *on-demand*, tendo inclusive demonstrado uma melhor qualidade de vida. No entanto, este estudo não evidenciou qualquer diferença significativa no consumo do factor de coagulação entre o tratamento *on-demand* e a profilaxia. Uma das possíveis explicações para este resultado poderá ser o facto de que 12 % dos doentes no grupo *on-demand* receberam alguma profilaxia e 27% dos doentes do grupo da profilaxia receberam tratamento *on-demand*. Nenhuma criança foi incluída neste estudo.

Apesar dos estudos mencionados em cima demonstrarem os benefícios da profilaxia sobre o tratamento *on-demand*, era necessário um estudo grande, randomizado e prospectivo que reforçasse os resultados até aqui obtidos.

Nos EUA, um estudo de Manco-Johnson et al. em 2007 ⁽³⁶⁾, avaliou 60 rapazes com menos de 30 meses de idade que foram randomizadamente distribuídos por um grupo que iria receber tratamento profilático (n=32) e outro grupo que iria ser sujeito a tratamento *on-demand* (n=32). Os rapazes do primeiro grupo consumiram durante o mesmo período de tempo 3 vezes mais do factor VIII comparativamente aos doentes do segundo grupo. Porém, o grupo da

profilaxia teve uma média de 0,6 hemorragias articulares por ano em relação aos 4,9 para o grupo do tratamento *on-demand*. Uma amostra de cada grupo foi também avaliada com RMN e exames de raio-X para lesões articulares. Aos 6 anos de idade, foram encontradas lesões em 7% e 45% dos rapazes tratados, respectivamente, com profilaxia e tratamento *on-demand*. Além disso, 3 doentes do grupo de tratamento *on-demand* apresentaram uma hemorragia com risco de vida durante o período de estudo enquanto isso não se verificou em nenhum dos doentes no grupo da profilaxia. Nenhuma diferença foi encontrada entre os dois grupos em relação ao desenvolvimento de inibidores durante o estudo.

Tratamentos futuros

A correcção dos defeitos de ADN existentes nos hemofílicos através da transferência génica é a única abordagem que poderá encaminhar-nos para a cura, o derradeiro objectivo da investigação e a grande expectativa dos doentes.

Após excelentes estudos obtidos em modelos animais com hemofilia ^(102,103), no início do terceiro milénio, alguns estudos em fase 1/2 de terapêutica génica de células somáticas, realizados em doentes com deficiência dos factores VIII e IX, pareceram confirmar as expectativas. Na maioria dos doentes participantes dos ensaios clínicos foram obtidos níveis moderados dos factores VIII e IX no plasma. ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾

Estes resultados promissores geraram um optimismo considerável na comunidade hemofílica, mas infelizmente, estudos posteriores não confirmaram estas expectativas iniciais. Problemas como níveis de factores insuficientes alcançados no plasma através da doação de um gene normal estão ainda por resolver, bem como, os efeitos laterais severos derivados das reacções do sistema imune do hospedeiro aos vectores virais utilizados. ^(107,108)

Apesar dos problemas mencionados anteriormente, os estudos em modelos animais são cada vez mais bem sucedidos, trazendo novas esperanças para os estudos futuros.

Outras abordagens estão a ser exploradas, como a indução genética da expressão dos factores VIII e IX em megacariócitos/plaquetas ou células endoteliais ⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾, uma abordagem que tem o potencial de restaurar a hemostase local em locais de lesão vascular e, deste modo, ser também eficaz em doentes com inibidores.

Conclusões

As crianças representam um grupo peculiar de doentes hemofílicos onde todo um conjunto de factores físicos, sociais e psicológicos necessitam de uma especial atenção de modo que não seja prejudicado o seu correcto desenvolvimento físico e pessoal.

Nas crianças com hemofilia severa, o tratamento standard consiste no início precoce da profilaxia o que permite não só reduzir a ocorrência de episódios hemorrágicos, como também, prevenir os efeitos irreversíveis e negativos da artropatia hemofílica. Dados de vários estudos sugerem, de igual modo, que a profilaxia e a não exposição a tratamento intensivo de factores de reposição poderão proteger os doentes do risco do desenvolvimento de inibidores.

No entanto, existem várias barreiras à adesão e à implementação alargada da profilaxia, nomeadamente, os custos, os acessos venosos e as suas complicações, o tempo requerido para o tratamento e a sua respectiva frequência de administração.

Várias dúvidas permanecem ainda no ar sobre qual será o tratamento mais adequado para os hemofílicos. Estudos futuros poderão ajudar a esclarecer estas questões contribuindo para a optimização da abordagem destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hoyer, LW. Hemophilia A. N Eng J Med 1994; 330:38.
- 2 - Siimes MA, Alberg V, Petrini P. Boys with haemophilia, Physical and psychosocial development at and after puberty. Nemo publishers 2006.
- 3 - Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdolell M, Rivard G, Manco-Jonhson MJ. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. Haemophilia 2003; 9:19-26.
- 4 - Pergantou H, Platokouki H, Matsinos G, Papakonstantinou O, Papadopoulos A, Xafaki P, Petratos D, Aronis S. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. Haemophilia 2010; 16: 124-129.
- 5 - Madhok R, York J, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. Ann Rheum Dis 1991; 50: 588-91.
- 6 - Pettersson H, Nilsson IM, Hedner U, Norehn K, Ahlberg A. Radiologic evaluation of prophylaxis in severe haemophilia. Acta Paediatr Scand 1981; 70: 565-70.
- 7 - Lofqvist T, Nilsson IM, Bentrörp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients – a long term follow-up. J Intern Med 1997; 241: 395-400.
- 8 - Gilbert MS. Prophylaxis musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30 (Suppl 2): 3-6.
- 9 - Hill FGH, Ljung R. Meeting Report. Third and Fourth Workshops of the European paediatric network for haemophilia management. Haemophilia 2003; 9: 223-8.
- 10 - Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of haemophilic arthropathy. Clin Orthop 1980; 149: 153-9.
- 11 - Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. Haemophilia 2000; 6: 162-9.
- 12 - Larsson SA, Wiechel B. Deaths in Swedish haemophiliacs 1831-980. Acta Med Scand 1983; 214: 199-206.
- 13 - Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 196-200.
- 14 - MacLean PE, Fijnvandraat K, Beijlevelt M, Peters M. The impact of unaware carriership on the clinical presentation of haemophilia. Haemophilia 2004; 10: 560-4.
- 15 - Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M et al. Hemophilia joint health score reliability study. Haemophilia 2006; 12(5): 518-25.
- 16 - Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM et al. Recent developments in clinimetric instruments. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 3): 102-7.

- 17 - Mannucci PM. International clinical experience with plasma-derived factor VIII and IX concentrates. *Haematologica* 2006; 91 (suppl 3): 26-31.
- 18 - Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323: 1800-5.
- 19 - Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with haemophilia A. Safety efficacy, and development if inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 453-9.
- 20 - Bray GL, Gomperts ED, Courter S et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinante): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The recombinante Study Group. *Blood* 1994; 83: 2428-35.
- 21 - Abshire TC, Brackmann HH, Scharer I et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy- International Kogenate- FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83: 811-6.
- 22 - Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Hematol* 2001; 38: 44-51.
- 23 - Tarantino MD, Collins PW, Hay CR et.al Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 428-37.
- 24 - Price VE, Hawes SA, Chan AKC. A practical approach to hemophilia care in children. *Paediatr Child Health* 2007; 12(5): 381-383.
- 25 - Canadian Hemophilia Society. Guidelines for emergency management of hemophilia and von Willebrand disease. www.hemophilia.ca/en/11.7.php
- 26 - Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1025-32.
- 27 - Rodriguez-Merchan EC, Hedner U, Heijnen L, Jimenez-Yuste V, Lee CA, Morfini m, Querol F, Roosendaal G, Santagostino E, Solimeno LP. Prevention of haemophilic arthropathy during childhood. May common orthopaedic management be extrapolated from patients without inhibitors to patients with inhibitors? *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl. 6): 68-81.
- 28 - Caviglia H, Galatro G, Duhalde C, Perez-Bianco R. Haemophilic synovitis: is rifampicin an alternative? *Haemophilia* 1998; 4: 514-7.
- 29 - Molho P, Verrier P, Stieltjes N et al. A retrospective study of chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrently haemarthrosis. *Haemophilia* 1999; 5: 115-23.

- 30 - Ramgren O. Haemophilia in Sweden. III. Symptomatology, with special reference to differences between haemophilia A and B. *Acta Med Scand* 1962; 171: 237-42.
- 31 - Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl (Suppl 77)*: 3-132.
- 32 - Coppola A, Di Capua M, De Simone C. Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfusion* 2008; 6 (Suppl 2): s4-s11.
- 33 - Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Int Med* 1992; 232: 25-32.
- 34 - Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B. Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis. *Orthopade* 1999; 28: 341-6.
- 35 - Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691-701.
- 36 - Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.
- 37 - Chambost H, Ljung R. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. *Haemophilia* 2005; 11: 92-9.
- 38 - Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, van den Berg M, Chambost H, Claeysens S, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000; 6: 619-624.
- 39 - Donadel-Claeysens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124-7.
- 40 - Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105: 1109-13.
- 41 - van den Berg HM, Fisher K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561-5.
- 42 - Ljung RC. Aspects of haemophilia prophylaxis in Sweden. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl 2): 34-7.
- 43 - Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blomback M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 280-7.
- 44 - Ljung RC. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Reviews* 2009; 23: 267-274.

- 45 - Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8: 753-60.
- 46 - Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children – benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009; 15 (Suppl 1): 8-14.
- 47 - Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1): 1-4.
- 48 - Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65 (2): 129-35.
- 49 - Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 14): 97-104.
- 50 - Pollman, H, Richter, H, Ringkamp, H, Jurgens, H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *EUR J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 3): S166-70.
- 51 - Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228-36.
- 52 - Shapiro AD. A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1): 10-17.
- 53 - Trakymiene SS, Rageliene L. Optimal treatment for children with haemophilia: a review. *Acta Medica Lituanica* 2009; 16: 15-22.
- 54 - Petrini P. How to start prophylaxis. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl. 1): 83-5; discussion 6-7.
- 55 - Hill FG, Ljung R. Third and fourth Workshops of the European Paediatric Network for Haemophilia Management. *Haemophilia* 2003; 9: 223-8.
- 56 - Ljung R. Paediatric care of the child with haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 178-82.
- 57 - Petrini P. Treatment strategies in children with hemophilia. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 427-37.
- 58 - Petrini P, Chambost H, Nemes L. Towards the goal of prophylaxis: experience and treatment strategies from Sweden, France and Hungary. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 4): 94-96.
- 59 - Blanchette V, Rivard G, Pai MK et al. 10 year musculoskeletal outcome with tailored primary prophylaxis: the Canadian Hemophilia Prophylaxis study. *Blood* 2007; 110: 34a.
- 60 - Santagostino E, Mancuso ME. Venous access in haemophilic children: choice and management. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 1): 20-24.

- 61 - Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007; 138: 580-6.
- 62 - Ljung R, van der Berg M, Petrini P et al. Port-A-Cath usage in children with haemophilia: experience of 53 cases. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1051-4.
- 63 - Mancuso ME, Mannucci PM, Sartori A, Agliardi A, Santagostino E. Feasibility of prophylaxis and immune tolerance induction regimens in haemophilic children using fully implantable central venous catheters. *Br J Haematol* 2008; 141: 689-95.
- 64 - Perkins JL, Johnson VA, Osip JM et al. The use of implantable venous access devices (IVADs) in children with haemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 339-44.
- 65 - McMahon C, Smith J, Khair K et al. Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders; complications and long-term outcome. *Br J Haematol* 2000; 110: 461-8.
- 66 - Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Hemophilia* 2004; 10: 134-46.
- 67 - Lowell JAJ, Bothe A. Central venous catheter related thrombosis. *Surg Oncol N Am* 1995; 4: 479-92.
- 68 - Price VE, Carcao M, Connolly B et al. A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with haemophilia. *J Thromb Haemost* 2004; 2; 737-42.
- 69 - Male C, Chait P, Andrew M et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003; 101: 4273-8.
- 70 - Santagostino E, Gringeri A, Berardinelli L, Beretta C, Muca-Perja M, Mannucci PM. Long-term safety and feasibility of arteriovenous fistulae as vascular accesses in children with haemophilia: a prospective study. *Br J Haematol* 2003; 123: 502-6.
- 71 - McCarthy WJ, Valentino LA, Bonilla AS et al. Arteriovenous fistula for long-term venous Access for boys with haemophilia. *J Vasc Surg* 2007; 45: 986-91.
- 72 - Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pozzoli E, Santagostino E. Improved treatment feasibility in children with haemophilia using arteriovenous fistula: the results after seven years of follow-up. *Haematologica* 2009; 94: 687-92.
- 73 - Koch, JA. Haemophilia in the newborn. A case report and literature review. *S Afr Med J* 1978; 53:721.
- 74 - Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-35.
- 75 - DiMichele DM. Treatment of Hemophilia. Inhibitors in hemophilia: a primer. World Federation of Hemophilia. www.wfh.org. 2004; 4.

- 76 - Dasgupta S, Repesse Y, Bayry J et al. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. *Blood* 2007; 109: 610-2.
- 77 - Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46-51.
- 78 - Chalmers EA, Brown SA, Keeling D et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13: 149-55.
- 79 - Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al. Recombinant vs. plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4693-7.
- 80 - Gringeri A, Mannucci PM, Immunogenicity of factor VIII concentrates in patients with hemophilia: a randomized clinical trial is warranted. *Blood* 2007; 110: 3084.
- 81 - Morado M, Villar A, Jimenez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylatic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005; 11: 79-83.
- 82 - Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005; 130: 422-7.
- 83 - Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van der Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648-54.
- 84 - Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-5.
- 85 - Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591-605.
- 86 - Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 464-520.
- 87 - Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305: 717-21.
- 88 - Lusher JM, Blatt PM, Penner JA et al. Autoplex vs. proplex: a controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135-8.

- 89 - Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 80: 912-8.
- 90 - Santagostino E, Gringeri A, Mannucci PM. Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention. *Br J Haematol* 1999; 104:22-6.
- 91 - Ingerslev J, Freidman D, Gastineau D et al. Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 1) 118-23.
- 92 - Santagostino E, Morfini M, Rocini A et al. Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 2001; 86: 954-8.
- 93 - Kavakli K, Makris M, Zulfikar B et al. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors. A multicentre, randomized, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2007; 95: 600-5.
- 94 - Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 367-71.
- 95 - Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia - principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994; 72: 155-8.
- 96 - DiMichelle DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52-7.
- 97 - DiMichele DM, Hoots K, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl 1): 1-22.
- 98 - DiMichele DM, Hay CR. The international immune tolerance study: a multicentre prospective randomized trial in progress. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2271-3.
- 99 - Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Int Med* 1994; 236: 391-9.
- 100 - Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, et al. On demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia* 2003;9: 555-66.

- 101 - Fisher K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8: 745-52.
- 102 - Pfeifer A, Verma IM. Gene therapy: promises and problems. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2: 177-211.
- 103 - Kelley K, Verma IM, Pierce GF. Gene therapy: reality or myth for the global bleeding disorders community? *Haemophilia* 2002; 8: 261-7.
- 104 - Kay MA, Manno CS, Ragni MV et al. Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with AAV vector. *Nat Genet* 2000; 24: 257-61.
- 105 - Powell JS, Ragni MV, White GC et al. Phase 1 trial of FVIII gene transfer for severe hemophilia A using a retroviral construct administered by peripheral intravenous infusion. *Blood* 2003; 102: 2038-45.
- 106 - Roth DA, Tawa NE Jr, O'Brien JM, Treco DA, Selden RF. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2001;344: 1735-42.
- 107 - Manno CS, Pierce GF, Arruda VR et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 2006; 12: 342-7.
- 108 - High KA. Update on progress and hurdles in novel genetic therapies for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007: 466-72.
- 109 - Yarovoi HV, Kufrin D, Eslin DE et al. Factor VIII ectopically expressed in platelets: efficacy in hemophilia A treatment. *Blood* 2003; 102: 4006-13.
- 110 - Shi Q, Wilcox DA, Fahs SA et al. Factor VIII ectopically targeted to platelets is therapeutic in hemophilia A with high-titer inhibitor antibodies. *J Clin Invest* 2006;116: 1974-82.
- 111 - Zhang G, Shi Q, Fahs SA, Walsh CE, Montgomery RR. Ectopic expression of human FIX in mouse platelets can store releasable FIX in platelets and may be a potential strategy for gene therapy of hemophilia B. *Blood* 2007; 110: 65a (abstract).