

Hemofilia A congênita e inibidor: experiência cirúrgica pós trauma durante profilaxia com Emicizumabe.

Congenital hemophilia A and inhibitor: surgical experience after trauma, during emicizumab prophylaxis.

Marília Sande Renni

Médica hematologista do serviço do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Monica Hermida Cerqueira

PhD, médica hematologista do serviço do Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti - HEMORIO, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Abstract: O desenvolvimento de novos tratamentos para a hemofilia promove uma nova realidade para pacientes e tratadores. Os fatores de meia vida estendida possibilitaram um aumento do nível de vale e redução da frequência das aplicações intravenosas, mas ainda mantêm um impacto na vida da pessoa com hemofilia A. Entre os tratamentos de não reposição, o emicizumabe possibilitou grandes mudanças com a utilização da via subcutânea e a manutenção de nível hemostático constante, garantindo uma profilaxia segura e eficaz. Apesar do excelente controle dos sangramentos, o emicizumabe não corrige completamente a hemostasia e frente a traumas ou cirurgias maiores pode ser necessário o uso de medicações hemostáticas adicionais. Naqueles com inibidor, o uso do CCPa se associou a ocorrência de eventos de trombose e microangiopatia nos estudos de fase 3, determinando a recomendação de uso preferencial do rFVIIa para controle de sangramentos ou procedimentos invasivos maiores durante a profilaxia com emicizumabe. Até o momento, a experiência de manejo de episódios de sangramentos, cirurgias maiores e situações de urgência ainda é pouca e faltam diretrizes que padronizem essa abordagem. Esse trabalho objetiva relatar a experiência cirúrgica pós trauma em pessoa com hemofilia A grave e inibidor de alta resposta em uso de profilaxia com emicizumabe.

Palavras chaves: hemofilia, emicizumabe, cirurgia, inibidor, trauma

Contato:

Marília Sande Renni,
+55(21)981455976; Rua Senador Dantas, 75 sala 2708 Centro; Rio de Janeiro- RJ; Brasil. CEP 20031202
mrenni25@gmail.com

Introdução

A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica congênita causada pela redução da atividade coagulante do Fator VIII (FVIII). A deficiência grave, definida pela dosagem da atividade coagulante do FVIII inferior a 1%, se caracteriza pelos sangramentos espontâneos ou traumáticos, principalmente em articulações e músculos, e sangramentos que podem determinar risco à vida.¹

O tratamento da HA consiste na reposição intravenosa do FVIII, através de concentrados de FVIII de origem plasmática ou recombinante, de forma profilática (caráter preventivo) ou sob demanda (episódico). A profilaxia é considerada o tratamento padrão ouro, pois reduz o risco de hemorragias graves e hemartroses, que determinam a lesão articular progressiva, quando comparado ao tratamento sob demanda.^{2, 3, 4, 5} No entanto, apesar dessas vantagens, a profilaxia exige um acesso venoso e uma frequência de infusões de duas a três vezes por semana.

Infelizmente, o tratamento de reposição está associado ao desenvolvimento de aloanticorpos para FVIII (inibidores) em cerca de 30% dos pacientes com HA e é uma das complicações mais graves e desafiadoras na hemofilia. Agentes de by-pass, Fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa), são administrados para controlar e prevenir os sangramentos nos pacientes com inibidor. Contudo, esses agentes não são tão eficazes como os concentrados de FVIII e cerca de 10 a 20% dos eventos hemorrágicos nos pacientes com inibidor de alto título não são controlados.⁶ Mais recentemente, com o objetivo de reduzir o fardo da profilaxia e oferecer um tratamento mais eficaz aos pacientes com hemofilia e inibidor, vêm sendo desenvolvidos novos tratamentos: concentrados de fatores de meia vida estendida e terapias de não reposição.

Os concentrados de FVIII de meia vida estendida não contemplaram todas as necessidades, ainda requerem o acesso venoso e persiste o risco de aparecimento do inibidor. Dentre as várias terapias de não reposição em desenvolvimento, o emicizumabe é o único aprovado e já em uso em diversos países. O emicizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico que se liga ao FIXa e ao FX, sub-

stituindo a função do FVIIIa ausente e permitindo a ativação do FX, aplicado por via subcutânea, como profilaxia para pessoas com hemofilia A com ou sem inibidor, adultos ou crianças.⁷

O presente trabalho tem como objetivo relatar a experiência cirúrgica de emergência em pessoa com hemofilia A grave e inibidor de alta resposta em uso de profilaxia com emicizumabe.

Apresentação do caso:

Paciente masculino, 19 anos, desenvolveu inibidor com 13 meses de idade, após seis dias de exposição ao FVIII. Onze anos depois, iniciou tratamento de indução de imunotolerância mas não obteve sucesso. Em 2018 foi incluído no estudo clínico STASEY, mantendo o uso de profilaxia com emicizumabe até o momento, sem que apresentasse nenhum sangramento.

Em julho de 2022, compareceu ao setor de emergência com queixas de dor em hipocôndrio direito e vômitos. Informava queda de motocicleta há 5 dias e como não considerasse um trauma grave, não contactou a equipe médica, apesar da orientação prévia. Ao exame físico apresentava palidez cutâneo mucosa, taquicardia, hipotensão arterial e abdome doloroso à palpação profunda, sem irritação peritoneal. Devido à gravidade do quadro, optou-se pela aplicação imediata de rFVIIa 90µg/Kg e reposição de volume. A TC de abdome total verificou presença de sangue em grande quantidade na cavidade abdominal e sangramento hepático ativo com hematoma subcapsular (8,8 x 7,5 cm) no segmento VI/VII. O hemograma da admissão evidenciou hemoglobina de 10,2g/dl. A dosagem de inibidor, realizada há 4 meses, mostrou resultado de 0,95UB pelo método cromogênico bovino. Diante disso, o paciente foi submetido a laparotomia exploradora com concentrado de Fator VIII recombinante (CFVIIIr) em dose alta, aproximadamente 6h após a admissão na urgência. Durante a cirurgia houve excelente resposta hemostática e no pós-operatório houve necessidade de transfusão de duas unidades de concentrado de hemácias. Como não havia disponibilidade para realização do nível mínimo de FVIII pelo método cromogênico bovino, optou-se pela troca do CFVIIIr após o terceiro dia de pós-operatório. O rFVIIa foi

iniciado na dose de 90 μ g/Kg com intervalo de 3h por 3 dias, 4h por mais 3 dias e 6h até o 14º dia do pós-operatório, quando recebeu alta pela cirurgia geral. A profilaxia com emicizumabe foi mantida.

Durante o período de uso do agente de by-pass foram acompanhados parâmetros laboratoriais como contagem de plaquetas, LDH e fibrinogênio, com objetivo de identificar complicações tromboembólicas ou microangiopatia trombótica. Não foram observadas anormalidades. O paciente não apresentava fatores de risco para tromboembolismo.

Discussão

A realização de cirurgias em pessoas com hemofilia e inibidor é um desafio pois requer o manejo dos agentes de by-pass para garantir o sucesso do controle hemostático, já que a resposta não é previsível. No caso de pessoas com hemofilia A e inibidor em uso de profilaxia com emicizumabe submetidas a cirurgias, o acompanhamento rigoroso também deve ser mantido. O emicizumabe não corrige completamente a hemostasia e dessa forma, medicações hemostáticas adicionais podem ser necessárias em situações de traumas ou de cirurgias maiores. Pacientes sem inibidores poderão receber CFVIII como habitual mas aqueles com inibidores deverão receber como primeira opção, rFVIIa. Existe pouca experiência e a orientação de especialistas de centros europeus é o uso do Fator rVIIa na dose de 90 μ g/Kg, mantendo intervalos de 2 a 4h, considerando o tipo de cirurgia, risco cardiovascular, sangramento em pós-operatório e cicatrização da lesão. No caso de falha de reposta ao uso do rFVIIa, poderão receber CCPa em doses não maiores que 50UI/Kg considerando o potencial risco de trombose e microangiopatia trombótica relatado nos estudos clínicos HAVEN 1- 4.¹ Na presença de título de inibidor baixo (< 5UB/ml) ou negativo, o concentrado de fator VIII pode estar indicado quando disponível o monitoramento laboratorial adequado, devendo ser substituído pelo rFVIIa assim que verificado o aumento do título do inibidor devido a reposta anamnética. 8, 9

Os exames laboratoriais de rotina em hemostasia, baseados no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), sofrem interferência do emicizumabe, sendo necessário o uso do método cromogênico

bovino para dosagem de Fator VIII e seu inibidor. 10 O conhecimento da última dosagem de inibidor auxiliou na determinação da melhor conduta para o caso, com o uso da reposição do concentrado de fator VIII por 3 dias. Com a impossibilidade de realizar os exames de hemostasia pelo método recomendado, considerou-se que a partir do quarto dia seria possível a perda de resposta ao uso do fator VIII, sendo trocada a medicação hemostática.

No caso relatado houve um retardo no comparecimento ao centro de acompanhamento, por falta de valorização pelo paciente do trauma sofrido e dos riscos associados. Nos estudos clínicos de fase 3, HAVEN 1-4, verificou-se uma redução acentuada da taxa anualizada de sangramento com 82,4% dos participantes sem apresentarem sangramentos, mostrando uma mudança significativa na vida desses indivíduos que mantinham sangramentos frequentes. 1, 11 Essa mudança de perfil hemorrágico permite uma confiança no tratamento e pode fazer com que os traumas não sejam valorizados adequadamente por pacientes e familiares.

O manejo de sangramentos ou de procedimentos invasivos durante uso da profilaxia com emicizumabe requer especial atenção. Assim, frente a um relato de trauma, a confirmação ou exclusão da presença de sangramento é necessária, considerando o tipo do trauma, sua intensidade e o tempo decorrido. É recomendado que essas pessoas possuam uma identificação com informações sobre seu diagnóstico, última dosagem de inibidor, medicações em uso e orientação do tratamento em caso de trauma ou cirurgias de urgência na impossibilidade de contato com a equipe do centro de tratamento. 8 As pessoas com inibidor em profilaxia com emicizumabe devem ser orientadas a contactar o centro de tratamento de hemofilia (CTH) após um trauma e como avaliar a necessidade de aplicação imediata de rFVIIa 90 μ g/Kg. 12 No caso relatado, apesar das orientações, o paciente compareceu tardiamente em vigência de grave complicação hemorrágica.

A experiência com cirurgias em pacientes com inibidor em tratamento com emicizumabe ainda é escassa, mas vem aumentando nos últimos tempos. É importante que sejam registradas e compartilhadas para possibilitar a elaboração de recomendações padronizadas.

Referências

1. Ivonne Wieland. Emicizumab for all pediatric patients with severe Hemophilia A. *Hamostaseologie* 2022; 42: 104–115.
2. Yesim Dargaud, Maissa Janbain. Clinical utility of subcutaneous factor VIII replacement therapies in hemophilia A: a review of the evidence. *Journal of Blood Medicine* 2021; 12: 1031–1036.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *NEJMed.* 2007; 357: 535-44.
4. Srivastava et Al. WFH Guidelines for the management of Hemophilia. *Haemophilia* 2020; 00: 1-158
5. Pier Mannuccio Mannucci. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105(3): 545-553
6. Seaman and Ragni. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Advances* 2019; 3: 1722-24
7. Okaygoun et al. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci* (2021) 28:64
8. Escuriola et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia* 2020; 00:1–9.
9. Raffini et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 00:1–6
10. Castaman et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset Blood Transfus 2020; 18: 143-51
11. Callaghan M et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with/without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood* (2021)137(16): 2231–2242.
12. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia.* 2021; 27: 519–530.