

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Características clínicas e fatores prognósticos de pacientes com hemofilia A adquirida
no hemocentro do Estado do Rio de Janeiro

Pedro Henrique Jardim Santos

2023



**Características clínicas e fatores prognósticos de pacientes com hemofilia A adquirida
no hemocentro do Estado do Rio de Janeiro**

Pedro Henrique Jardim Santos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica).

Orientadores: Prof. Angelo Maiolino
 Prof. Monique Morgado Loureiro
 Prof. Mônica Hermida Cerqueira

Rio de Janeiro

2023

**Características clínicas e fatores prognósticos de pacientes com hemofilia A adquirida
no hemocentro do Estado do Rio de Janeiro**

Pedro Henrique Jardim Santos

Orientadores: Prof. Angelo Maiolino, Prof. Monique Morgado Loureiro, Prof. Mônica Hermida Cerqueira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Clínica Médica)

Aprovada por:

Presidente, Prof. Elaine Sobral da Costa

Prof. Clarisse Lopes de Castro Lobo

Prof. Marilza Campos de Magalhães

Rio de Janeiro

2023

RESUMO

SANTOS, Pedro Henrique Jardim. **Características clínicas e fatores prognósticos de pacientes com hemofilia A adquirida no hemocentro do Estado do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

A hemofilia A adquirida (HAA) é uma condição rara e grave que ocorre em pessoas com idade variável. Autoanticorpos neutralizantes são formados contra a molécula do fator VIII (FVIII), causando sangramento espontâneo ou induzido por trauma. A terapia imunossupressora (TIS) resulta em remissão na maioria dos pacientes, apesar da alta morbidade e mortalidade. Dados de acompanhamento de 30 anos do centro de hemofilia do Estado do Rio de Janeiro (HEMORIO) foram analisados para avaliar características clínicas e fatores prognósticos em pacientes com HAA. Este é um estudo de coorte retrospectivo no qual foram incluídos pacientes com HAA confirmada laboratorialmente no HEMORIO. HAA foi definida como títulos de inibidor de FVIII (TI) $\geq 0,6$ Unidades Bethesda (UB) e níveis de FVIII < 50 UI/dL. Remissão completa (RC) foi definida como TI $< 0,6$ UB. Sangramento maior foi definido de acordo com os critérios do ISTH. Entre 1990 e 2020, 35 pacientes preencheram os critérios de inclusão. A mediana de idade foi de 58 anos, sendo 51% do sexo feminino. Nenhuma causa subjacente foi encontrada em 82% da amostra. Sangramento maior ocorreu em 31% e tratamento hemostático foi administrado em 74% dos pacientes. Todos os indivíduos foram submetidos à TIS, e a monoterapia com corticoesteróides orais foi o tratamento de escolha em 71%. Em 66% dos pacientes, o TI pré-tratamento era > 20 UB e 57% tinham níveis de FVIII $< 1\%$. Dezesete por cento não atingiram RC e, destes, 83% tiveram TI inicial > 20 UB e 66% tiveram níveis iniciais de FVIII $< 1\%$. Ninguém morreu durante o tempo de observação. Os pacientes que tiveram sangramento maior eram mais anêmicos ao diagnóstico. O tempo para obter remissão foi maior nos pacientes com inibidor > 20 UB/mL. A mediana do título de inibidor foi maior nos pacientes que necessitaram de uma segunda linha de TIS. No presente estudo, a maioria dos pacientes que não atingiram a RC apresentou TI alto e níveis muito baixos de FVIII, o que sugere o papel prognóstico desses testes.

Palavras chaves: hemofilia A adquirida, prevalência, fatores prognósticos.

ABSTRACT

SANTOS, Pedro Henrique Jardim. **Características clínicas e fatores prognósticos de pacientes com hemofilia A adquirida no hemocentro do Estado do Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare severe condition that occurs in people with variable age. Neutralizing autoantibodies are formed against factor VIII (FVIII), causing spontaneous or trauma-induced bleeding. Immunosuppressive therapy (IST) results in remission in most patients despite high morbidity and mortality. Thirty-year follow-up data from the hemophilia centre of Rio de Janeiro (HEMORIO) were analysed to assess baseline characteristics and prognostic factors in patients with AHA. This is a retrospective cohort study in which patients with laboratory confirmed AHA admitted to HEMORIO were included. AHA was defined as FVIII inhibitor titres (IT) ≥ 0.6 Bethesda Units (BU) and levels of FVIII < 50 IU/dL. Complete remission (CR) was defined as IT < 0.6 BU. Major bleeding was defined according to the ISTH criteria. Between 1990 and 2020, 35 patients met the inclusion criteria. Median age was 58 years, and 51% was female. No underline cause was found in 82% of them. Major bleeding occurred in 31%, and hemostatic treatment was given to 74% of the patients. All subjects underwent IST, and monotherapy with oral steroids was the treatment of choice in 71%. In 66% of the patients, pre-treatment IT was > 20 BU, and 57% had FVIII levels $< 1\%$. Seventeen per cent did not achieve CR and, among those, 83% had initial IT > 20 BU and 66% had initial FVIII levels $< 1\%$. No one died during observation time. Patients who had major bleeding were more anemic at diagnosis. Time to achieve remission was longer in patients with an inhibitor > 20 UB/mL. Median inhibitor titer was higher in patients who required a second line of TIS. In the present study, most patients who did not achieve CR had high IT and very low FVIII levels, which suggests the prognostic role of these tests.

Keywords: acquired hemophilia A, prevalence, prognostic factors.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 Esquema tridimensional da molécula do FVIII e seus principais sítios de ligação com os autoanticorpos em rosa e amarelo.

FIGURA 2 Hematoma subcutâneo extenso.

FIGURA 3 Hematoma de base de língua.

FIGURA 4 Hematoma espontâneo em dorso da mão direita.

FIGURA 5 Síndrome compartimental em perna abordada cirurgicamente.

FIGURA 6 Nomograma do ensaio Bethesda.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Casuísticas de HAA de diversos centros.
- Tabela 2 Pacientes incluídos e excluídos no estudo.
- Tabela 3 Características dos pacientes ao diagnóstico.
- Tabela 4 Manifestações hemorrágicas apresentadas pelos pacientes.
- Tabela 5 Terapias imunossupressoras realizadas pelos pacientes.
- Tabela 6 Tratamentos hemostáticos realizados pelos pacientes.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|--------|---|
| AABB | Associação Americana de Bancos de Sangue |
| AR | Atividade residual |
| AZP | Azatioprina |
| CCPa | Concentrado de complexo protrombínico ativado |
| COP | Ciclofosfamida, Oncovin e prednisona |
| CR | Creatinina |
| CSA | Ciclosporina |
| CTLA-4 | Antígeno 4 de linfócoto T citotóxico |
| CTX | Ciclofosfamida |
| DDAVP | Desamino-8-d-arginina vasopressina (desmopressina) |
| EACH2 | Registro Europeu de Hemofilia Adquirida |
| ELISA | Ensaio imunoenzimático |
| FEIBA | Atividade de bypass de inibidor do fator VIII (CCPa) |
| FVIII | Fator VIII |
| FVW | Fator de von Willebrand |
| GTH | Sociedade de trombose e hemostasia da Alemanha, Áustria e Suíça |
| HAA | Hemofilia A adquirida |
| HAC | Hemofilia A congênita |
| HIC | Hemorragia intracraniana |

| | |
|--------|---|
| HLA | Antígeno leucocitário humano |
| HT | Hematócrito |
| IA | Imunoadsorção |
| IgA | Imunoglobulina A |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IgM | Imunoglobulina M |
| IGIV | Imunoglobulina intravenosa |
| IL-10 | Interleucina-10 |
| ITI | Indução de imunotolerância |
| IV | Intravenoso(a) |
| LAC | Anticoagulante lúpico |
| LDH | Lactato desidrogenase |
| ND | Não disponível |
| OR | Razão de chances |
| PDN | Prednisona |
| PFR | Plasmaférese |
| PLQ | Plaquetometria |
| PPN | Pool de plasma normal |
| PTI | Púrpura trombocitopênica idiopática |
| rFVIIa | Fator VII ativado recombinante |
| R-CVP | Rituximab, ciclofosfamida, vincristina e prednisona |

| | |
|------|---|
| SAAF | Síndrome do anticorpo antifosfolípido |
| TGI | Trato gastrointestinal |
| TGU | Trato genitourinário |
| TIS | Terapia imunossupressora |
| TTPa | Tempo de tromboplastina parcial ativado |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 14 |
| 2.1. HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA | 14 |
| 2.2. FATOR VIII E INIBIDOR: FISIOPATOGENIA..... | 17 |
| 2.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL | 20 |
| 2.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS..... | 20 |
| 2.5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL | 22 |
| 2.6. TRATAMENTO | 24 |
| 3. OBJETIVOS..... | 30 |
| 3.1. GERAL..... | 30 |
| 3.2. ESPECÍFICOS | 30 |
| 4. PACIENTES E MÉTODOS | 31 |
| 4.1. DESENHO DO ESTUDO..... | 31 |
| 4.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO..... | 31 |
| 4.3. COLETA DE DADOS | 32 |
| 4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 33 |
| 4.5. ASPECTOS ÉTICOS | 34 |
| 5. RESULTADOS..... | 35 |
| 5.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS | 35 |
| 5.2. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL | 39 |
| 5.3. TRATAMENTO | 40 |

| | |
|---|-----------|
| 6. DISCUSSÃO | 44 |
| 7. CONCLUSÃO | 48 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 49 |
| ANEXO 1..... | 58 |
| ANEXO 2..... | 60 |
| ANEXO 3..... | 61 |

1. INTRODUÇÃO - TEMA E PROBLEMATIZAÇÃO

A hemofilia A adquirida (HAA) é uma condição grave que pode ocorrer em homens e mulheres previamente saudáveis e em faixa etária variável. Autoanticorpos neutralizantes chamados inibidores são formados contra a proteína coagulante do fator VIII (FVIII), causando sangramento espontâneo ou induzido por trauma.

A doença possui uma incidência estimada de 0,2-1,48 / 1.000.000 habitantes / ano e é observada frequentemente na população idosa, embora até 5% dos diagnósticos possam ser feitos durante gravidez e puerpério. Aproximadamente metade dos pacientes apresentam um distúrbio concomitante, em sua maioria neoplásicos ou autoimunes [Napolitano, M., et al., 2018].

A terapia imunossupressora (TIS) resulta em remissão em 60% a 90% dos casos e o tempo necessário para alcançá-la varia de alguns dias a vários meses. Durante esse período, diversos efeitos colaterais podem ocorrer, em particular as infecções, contribuindo para uma alta morbidade e mortalidade em todo o mundo [Tiede, A., et al., 2015].

O presente estudo objetiva avaliar a prevalência dos pacientes com HAA, bem como suas características clínicas e laboratoriais, em um centro hematológico de referência regional, HEMORIO. A identificação dos indivíduos com maior probabilidade de remissão possibilita uma análise prognóstica e guia a melhor abordagem terapêutica para o cenário.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Histórico e epidemiologia

Em 1962, Horowitz e Fujimoto publicaram dois casos clínicos que os levaram à conclusão de que o aparecimento de anticorpos circulantes contra fatores de coagulação pode ocorrer em várias doenças além da hemofilia congênita, como em mulheres na terceira e quarta décadas de vida em até um ano pós-parto, em pessoas idosas, em indivíduos com doenças associadas a manifestações autoimunes ou sem etiologia aparente [Horowitz, H. e Fujimoto, M.M., 1962]. Dentre as apresentações clínicas, descreveram hematomas, hematúria, hemartrose leve ocasional e até sangramento profuso, após pequenos procedimentos cirúrgicos. O diagnóstico laboratorial dependeria da demonstração de reações anormais a testes de coagulação não corrigidos e da inativação das atividades coagulantes pelo plasma do paciente. Remissão foi relatada com a administração de esteroides adrenais ou adrenocorticotrofina. Creditaram finalmente a Joules e Macfarlane o primeiro relato de um distúrbio hemorrágico adquirido com estudos de coagulação comparáveis aos encontrados na hemofilia clássica [Joules, H., Macfarlane, R.G., 1938]; e a Lozner et al. a primeira demonstração de um até então chamado anticoagulante circulante produzindo uma síndrome “hemofilia-like” [Lozner, E.L., et al., 1940].

Na Tabela 1 são listados e comparados estudos regionais sobre o tema.

Em uma recente revisão, a HAA foi descrita como uma doença predominantemente de idosos, podendo estar associada a gestação (particularmente puerpério) e distúrbios autoimunes em coortes mais jovens. A maioria dos casos é idiopática, mas a HAA é também associada a malignidade, infecções, dermatoses e medicações (especialmente antibióticos e interferon) [Kruse-Jarres, R., et al., 2017]. Casos pediátricos são raros e há relatos de cruzamento transplacentário de anticorpos maternos. [Kotani, Y., et al., 2011].

Tabela 1: Casuísticas de HAA de diversos centros.

| Autor e país | Desenho | Ano | N | Sangramento* | FVIII | Inibidor | Tratamento |
|--|---------------------------|-------------|-----|-------------------------------|-------------|---------------|--|
| Delgado, J., et al., Espanha | Metanálise | 1984-2002 | 249 | ND | 2 UI/dL | 10 UB/ml | PDN > CTX > IGIV > AZP > PFR/IA > CSA |
| Huang, S., et al., Taiwan | Retrospectivo (2 centros) | 1987-2010 | 65 | Equimoses, hematomas e mucoso | < 1 UI/dL | 19,4 UB/ml | PDN, CTX, PDN + CTX, ITI e rituximab |
| Yang, Y., et al., China | Retrospectivo | 1994-2012 | 49 | Equimoses e hematomas | 1 – 5 UI/dL | 22 UB/ml | PDN + CTX → AZP ou rituximab |
| Ogawa, Y., et al., Japão | Retrospectivo | 1999-2015 | 25 | Subcutâneos e intramusculares | 2 UI/dL | 47 UB/ml | PDN, PDN + CTX, PDN + rituximab |
| Kessler, C.M., et al., EUA e Quebec | Retrospectivo | 2000-2011 | 166 | Subcutâneo e mucoso | ND | 50 UB/ml | PDN, agentes citotóxicos, IGIV, rituximab, ITI |
| Collins, P.W, et al., Reino Unido | Prospectivo | 2001-2003 | 172 | Subcutâneo e muscular | 3 - 4 UI/dL | 7 - 7,2 UB/ml | PDN ± CTX → AZP |
| Borg, J.Y., et al., França | Prospectivo | 2001-2005 | 82 | Subcutâneos e musculares | 2 UI/dL | 16 UB/ml | PDN, CTX, AZP, IGIV, rituximab |
| Árokszállási, A., et al., Hungria | Retrospectivo | 2002-2016 | 19 | Equimoses e hematória | ND | 22,4 UB/ml | PDN, CTX, rituximab |
| Knoebl, P., et al., | Prospectivo | | | Subcutâneo, | | | |
| Registro europeu (EACH2) | multicêntrico (13 países) | 2003-2008 | 501 | muscular e retroperitoneal | 2 UI/dL | 12,8 UB/ml | PDN, agentes citotóxicos e rituximab |
| Tiede, A., et al., Alemanha, Áustria e Suíça | Prospectivo | 2010 - 2013 | 102 | ND | 1,4 UI/dL | 19 UB/ml | PDN → PDN + CTX → PDN + rituximab |

*sangramento mais frequente

PDN: prednisona/prednisolona, CTX: ciclofosfamida, AZP: azatioprina, IGIV: imunoglobulina humana intravenosa, PFR/IA: plasmáfereze/imunoadsorção, CSA: ciclosporina, ITI: indução de imunotolerância, ND: não disponível, pp: principalmente.

Na literatura, há ainda casos relatados, após vacinação para H1N1 [Pirrota, M.T., et al., 2011], após uso de ivabradina [Riachy, M.A., et al., 2012], de adalimumab em uma paciente com artrite reumatoide politratada [Arthanari, S., et al., 2012], em um paciente recém diagnosticado com doença de Castleman [Katsuyama, T., et al., 2012], em pacientes com doença relacionada à IgG4 [Narazaki, T., et al., 2018 e Sugino, K., et al., 2012], em um paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida de longa data que desenvolveu leucoencefalopatia multifocal progressiva [Malhotra, U. e Aboulafia, D.M., 2016], após tratamento com interferon e ribavirina em um paciente com hepatite C crônica [Espinosa, M.A.F.P. e Casañ, V.A., 2013], após transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas em um paciente com anemia falciforme [Lozier, J.N., et al., 2014], após gastrostomia endoscópica percutânea em um paciente com disfagia neurogênica [Okamura, T., et al., 2015] e após radioembolização hepática com yttrium-90 em um paciente com carcinoma hepatocelular [Tribuzi, S., et al., 2017].

Casos relacionados à infecção por SARS-CoV-2 são escassos e heterogêneos, variando desde uma infecção assintomática causando síndrome compartimental e necessitando suporte transfusional [Wang, KY., et al., 2021] a uma infecção grave levando a equimoses e hematomas com boa resposta à TIS [Hafzah, H., et al., 2021]. O primeiro relato de HAA relacionada à vacinação contra o vírus foi de um paciente de 69 anos que se apresentou com hematoma intramuscular 9 dias após a primeira dose da Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 mRNA [Radwi, M. e Farsi, S., 2021]. Dois casos foram posteriormente relacionados à vacina Moderna COVID-19 (mRNA-1273), mas os autores sempre denotam a dificuldade de se estabelecer causalidade e correlação para esses cenários também [Cittone, M., et al., 2021].

No registro europeu de hemofilia adquirida (EACH2) [Knoebl, P., et al., 2012] a mediana de idade é de 73,9 anos ao diagnóstico, a razão homem : mulher é de 1:0,88 e não há

variação sazonal de ocorrência. No tocante a morbidades, a artrite reumatoide foi a condição autoimune mais frequente e os tumores sólidos corresponderam a dois terços do grupo das neoplasias, sendo os principais os gastrointestinais, pulmão, próstata e mama. Em pouco mais da metade dos pacientes, também não foi encontrada uma etiologia definida e, como a exposição a drogas, infecções e transfusões são comuns na faixa etária em questão, ainda não é claro se esses fatores são causais ou coincidentes.

1.1 Fator VIII e inibidor: fisiopatogenia

O fator VIII é sintetizado principalmente no fígado por células endoteliais sinusoidais, e possivelmente por hepatócitos. A molécula madura é liberada na circulação como uma proteína heterodimérica que consiste em 2.332 aminoácidos, e engloba uma cadeia pesada (domínios A1-A2-B) e uma cadeia leve (A3-C1-C2).

Após sua liberação na circulação, o FVIII se liga de maneira não covalente ao fator de von Willebrand (FVW) nos domínios A3 e C2, de modo que, em condições fisiológicas, aproximadamente 94% das moléculas estão ligadas e 6% estão em suas formas livres. A ligação do FVW ao FVIII é crítica em diferentes estágios do ciclo de vida do FVIII: protege-o da ligação à superfície de plaquetas ativadas e células endoteliais, do ataque por uma variedade de serinoproteases ligadas a lipídios (incluindo a proteína C ativada e fator X ativado) e em virtude da sua ligação ao colagénio exposto, dirige-o para o local da hemorragia [Lacroix-Desmazes, S., et al., 2008].

Em 2006, Reding, M. T. frisou que o desenvolvimento de aloanticorpos na hemofilia congênita é determinado por uma interação complexa de inúmeras variáveis. Características do paciente - como gravidade da doença, o defeito do gene FVIII, tipagem HLA, polimorfismo no gene da IL-10 - combinadas a variáveis de tratamento (número e padrão de exposições ao FVIII, tipo do produto utilizado), podem todas desempenhar um papel. Na hemofilia adquirida, os inibidores surgem da falha dos mecanismos de tolerância imunológica

que regulam a resposta imune ao FVIII. Fatores individuais que podem contribuir para isso ainda não foram identificados [Reding, M.T., 2006].

A falha repentina de tolerância em relação ao FVIII endógeno pode ser atribuída a um estado inflamatório específico do paciente ainda não caracterizado, seja ele associado a perturbações na rede idiotípica, favorecendo assim a emergência de clones de célula B clonais patogênicas específicas para FVIII, seja como consequência de uma desregulação em populações de células T reguladoras [Lacroix-Desmazes, S., et al., 2008].

Oldenburg, J., et al. analisaram que a quebra da imunotolerância é resultado de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Uma alta frequência de alelos HLA classe II, em especial o DRB 16 e o DQB1 0502, e polimorfismos de nucleotídeo único do gene CTLA-4 (antígeno 4 de linfócoto T citotóxico), especialmente o CTLA-4 + 49 G, tem sido observada em algumas doenças autoimunes e na HAA. Esses achados sugerem que genes da resposta imune podem contribuir para o desenvolvimento de autoanticorpos antifator VIII [Oldenburg, J., et al., 2010].

A formação de anticorpos neutralizantes antifator VIII não é apenas a complicação mais desafiante relacionada ao tratamento da hemofilia congênita, mas também causa a doença autoimune hemofilia A adquirida. Esses anticorpos são principalmente direcionados para os domínios A2 e C2, mas os pacientes com HAA parecem ter uma resposta humoral mais restrita, pois a maioria dos autoanticorpos tem maior probabilidade de ser dirigida contra o domínio C2 ou A2, e não contra ambos. (Figura 1). Além disso, o domínio C1 parece contribuir significativamente para a resposta imune humoral anti-FVIII [Kahle, J., et al., 2017].

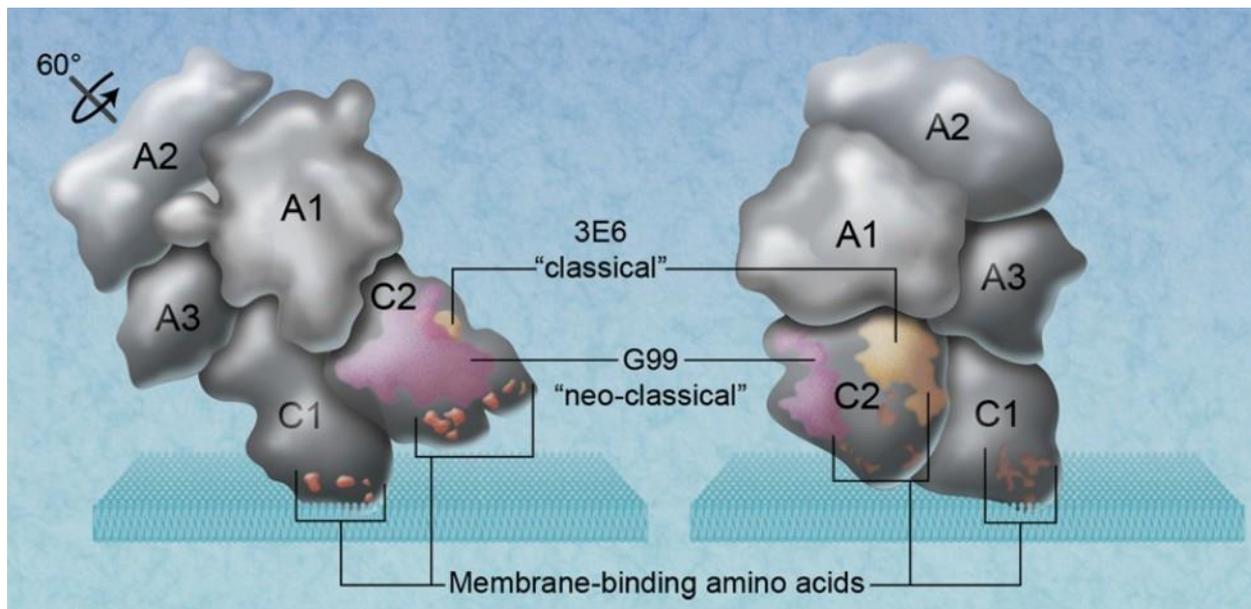


Figura 1: Esquema tridimensional da molécula do FVIII e seus principais sítios de ligação com os autoanticorpos em rosa e amarelo [Gilbert, G.E., 2013].

Os autoanticorpos anti-FVIII são mais frequentemente do isotipo IgG e preferencialmente direcionados aos domínios A2, A3 e C2. Anticorpos monoclonais IgA ou IgM foram relatados em pacientes hemofílicos adquiridos com neoplasias hematológicas [Lacroix-Desmazes, S., et al., 2008].

A maioria dos aloanticorpos desenvolvidos após a terapia de reposição de FVIII em pacientes com hemofilia A congênita é classificada como inibidores tipo I de cinética de primeira ordem, i. e., que inativam o FVIII em uma taxa que varia linearmente com sua concentração, sendo capazes de inibir completamente a atividade de FVIII quando em altas concentrações. Em contraste, a cinética de interação na HAA exibe um perfil inibitório não linear. Neste caso, os inibidores possuem cinética do tipo II e mostram uma fase inicial rápida de inativação seguida de uma fase mais lenta de equilíbrio, durante a qual alguma atividade residual de FVIII ainda é detectável mesmo após incubação à máxima concentração de inibidores [Sakurai, Y. e Takeda, T., 2014].

1.2 Diagnóstico diferencial

A hemofilia A adquirida possui uma miríade de diagnósticos diferenciais, cuja discriminação é comumente infundada na anamnese e no diagnóstico laboratorial. Dentre os principais, destacam-se: doença de von Willebrand, presença de anticoagulante lúpico, deficiência de fatores de coagulação das vias intrínseca ou comum, e uso de anticoagulantes [Kruse-Jarres, R., et al., 2017].

1.3 Manifestações clínicas

A apresentação clínica da HAA costuma ser grave e bastante heterogênea. Em ordem de prevalência, são listados como mais comuns o sangramento subcutâneo, muscular, genitourinário e retroperitoneal. A hemorragia intracraniana é rara mas pode ser fatal. Cerca de 10% dos pacientes podem se apresentar assintomáticos ao diagnóstico. Em contraste com a hemofilia A congênita, os sangramentos articulares são infrequentes [Kruse-Jarres, R., et al., 2017]. Hemorragia persistente após procedimentos cirúrgicos, como injeções intramusculares, inserção de cateteres e traqueostomia, podem ser os sintomas iniciais dessa condição [Sakurai, Y. e Takeda, T., 2014]. Outro dado é o de que a maioria dos sangramentos são espontâneos e o grau de severidade não tem relação diretamente proporcional ao título do inibidor [Coppola, A., et al., 2012]. As figuras 2-5 ilustram esse cenário.



Figura 2: hematoma subcutâneo extenso [Zdziarska, J. e Musiał, J., 2014].



Figura 3: Hematoma de base de língua [Kessler, C. M., e Knöbl, P., 2015].



Figura 4: Hematoma espontâneo em dorso da mão direita [Stephen, S. E., et al., 2018].



Figura 5: Síndrome compartimental em perna abordada cirurgicamente [Jentzsch, T., et al., 2014].

1.4 Diagnóstico laboratorial

Tiede, A., et al. propuseram um algoritmo em que o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado, associado a início recente de sangramento, é a primeira pista para HAA. O teste da mistura é sempre sugerido para averiguação da presença de inibidor. Se disponível, a dosagem de FVIII deverá ser feita paralelamente. Em caso de baixa atividade de FVIII, a demonstração e quantificação de um inibidor podem ser obtidas pelo ensaio Bethesda. Anticoagulante lúpico e inibidores farmacológicos da coagulação também devem ser considerados durante a investigação. Um teste de mistura positivo pode ajudar a diferenciar entre um inibidor e uma simples deficiência de fator de coagulação. O plasma do paciente é misturado com um pool de plasma normal na proporção 1:1. A incapacidade do plasma normal corrigir o TTPa em mais de 50% é indicativo de um inibidor [Tiede, A., et al., 2014].

O ensaio Bethesda é usado para demonstrar e quantificar anticorpos anti-FVIII baseado em suas habilidades de bloquear a atividade hemostática. Anticorpos não- neutralizantes não são detectados por esse teste. O plasma do paciente diluído seriadamente numa solução tampão é misturado com uma quantidade igual com um pool de plasma normal (PPN). Para o controle, o PPN é misturado somente com solução tampão. A mistura é incubada a 37°C por 2 horas e a atividade subsequente do FVIII é determinada. A atividade residual (AR) é calculada para cada diluição como:

$$AR = (FVIII:C_{\text{diluição}}/FVIII:C_{\text{controle}}) \times 100\%$$

Para diluições com AR entre 25 e 75%, as unidades Bethesda por mL podem ser lidas em um nomograma (Figura 6) e multiplicadas pelo fator da diluição a fim de obter a concentração final de inibidor. Alternativamente, pode ser calculada como:

$$C_{\text{in}}[\text{UB/mL}] = [(2 - \log_{10}AR)/\log_{10} 2] \times \text{diluição}$$

Se mais de uma AR estiver entre 25 e 75%, a diluição mais próxima a 50% deverá ser preferida para determinar a C_{in} , concentração inibitória.

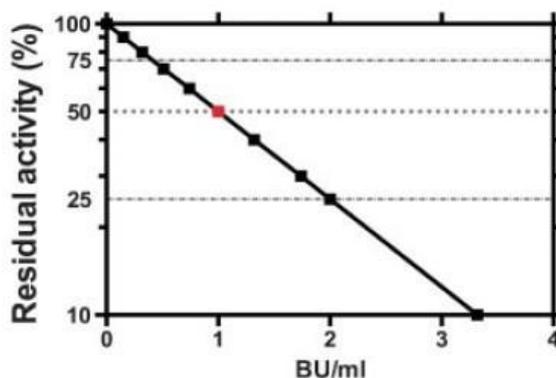


Figura 6 : Nomograma do ensaio Bethesda. Uma (1) UB/ml é definida como a quantidade de inibidor que inativa 50% da atividade do FVIII [Tiede, A., et al., 2014].

A modificação Nijmegen do método Bethesda melhora a sensibilidade e especificidade do teste pois substitui o diluente tampão por plasma deficiente de FVIII livre de inibidor, e o tratamento a 58°C por 90 minutos demonstra melhora na detecção do inibidor em amostras seriadas de HAA prestes a entrar em remissão.

O ELISA oferece um método simples e fácil de detecção de inibidores, propiciando testes em lote e não urgentes [Batty, P., et al., 2014]. Entretanto, apesar do ensaio imunoenzimático ter alta sensibilidade, falta-lhe especificidade quando comparado a ensaios coagulométricos. Portanto, o Bethesda Nijmegen é tido como padrão-ouro em caso de positividade no ELISA, para confirmação e quantificação do inibidor. Recentemente, foi lançada a plataforma Luminex, que detecta anticorpos não-inibitórios. Testes cromogênicos para a atividade do FVIII tem sido usados para ensaios de inibidor, com a vantagem da insensibilidade ao anticoagulante lúpico e outros inibidores da coagulação, reverses do método funcional [Favaloro, E. J., et al., 2014].

Uma grande heterogeneidade de perfis tromboelastográficos em pacientes com HAA

é relatada e sem correlação com sangramento iminente. Aparentemente, em pacientes com títulos menores de inibidor, o tratamento com hemoderivados pode compensar pela firmeza do coágulo mas não pelo atraso em sua formação relacionada à presença de inibidor [Spiezia, L., et al., 2009].

1.5 Tratamento

O objetivo do tratamento na HAA é o controle do sangramento e a erradicação do inibidor. A organização médica de hemofilia do Reino Unido também reitera a importância de se evitar sangramentos iatrogênicos: exposição a procedimentos invasivos somente em casos essenciais, venopunção por flebotomista experientes e proteção contra risco de queda e mobilização [UKHCDO, et al., 2013].

Paralelamente ao início rápido do tratamento imunossupressor, o controle hemorrágico é a prioridade devido à alta taxa de mortalidade precoce. O fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) constituem a primeira linha do tratamento hemostático. Nenhum ensaio randomizado prospectivo comparando eficácia dos dois produtos foi realizado até o momento. Custo, disponibilidade e resposta prévia do paciente podem ajudar na escolha do agente. A dosagem utilizada é derivada da experiência com a hemofilia congênita com inibidor: CCPa 50-100 UI/kg a cada 8-12 horas (dose máxima diária de 200 UI/kg) e rFVIIa 90–120 µg/kg a cada 2-3 horas. Não existem testes laboratoriais para monitorização de tais terapias e sua eficácia é julgada clinicamente. Nem todos os sangramentos necessitam de tratamento hemostático e muitos sangramentos subcutâneos podem ser manejados conservadoramente, haja vista o risco trombótico principalmente na população idosa. Se o agente de bypass inicial não for efetivo, o outro deverá ser prontamente testado [Baudo, F., et al., 2010; Baudo, F., et al., 2012]

Dados sobre a reposição de FVIII são escassos. Seu uso deverá ser tentado somente em casos de baixo título de inibidor (<5 UB/mL), sangramento menor e indisponibilidade de agentes de bypass. Assim como na hemofilia congênita, uma dose de ataque inicial em bolus

deverá ser dada a fim de neutralizar o inibidor e alcançar o nível hemostático. Se for observada uma resposta pobre, o uso precoce de terapia alternativa é recomendado. Adjuvância com plasmaférese ou imunoadsorção pode melhorar a eficácia hemostática. Na HAA, o título de inibidor ao FVIII porco é geralmente 5-10% do humano, podendo portanto alcançar a hemostasia em situações em que o uso do último seja ineficaz. Não há disponibilidade do produto no Brasil.

Desmopressina, um análogo sintético da vasopressina, possui uso anedótico na HAA. Podendo ser utilizada por via intravenosa, nasal ou subcutânea, ela aumenta a concentração de FVIII de 3-5 vezes do valor de base e alcança um nível suficiente para controle de pequenos sangramentos. Apesar da resposta clínica ser imprevisível e da eficácia hemostática não ser tão boa quanto aos agentes de bypass, ela parece ser útil principalmente nos pacientes com baixo título de inibidor (<2 UB) e FVIII > 5 UI/dL.

O ácido tranexâmico é uma terapia adjuvante útil, especialmente nos casos de sangramento mucoso. Pode ser considerado para todos os tipos de hemorragia, que não as do trato urinário. A apresentação tópica é uma opção para os sangramentos orais e cutâneos. Cuidados sobre o uso concomitante com CCPa existem, mas relatos de complicações de terapia conjunta são muito raros.

Até o presente, não há evidência que sustente o uso de imunoglobulina como agente único no tratamento da HAA [Tiede, A., et al., 2020].

O objetivo da terapia imunossupressora (TIS) é a erradicação do inibidor. Remissão espontânea completa é reportada em até um terço dos pacientes, mas além da sua imprevisibilidade, há risco de sangramento grave se o inibidor persistir. Portanto, a TIS deverá ser iniciada assim que o diagnóstico for estabelecido. Antes de considerar qualquer terapia de erradicação, a remoção ou controle bem sucedido de condições que poderiam ter desencadeado o desenvolvimento do autoanticorpo (neoplasia, drogas, doença autoimune), se possível, é uma prioridade e pode levar ao seu rápido desaparecimento.

Prednisona em monoterapia (1-2 mg/kg/dia por 4-6 semanas) ou em combinação com ciclofosfamida (1-2 mg/kg/dia até 5 semanas) é a intervenção padrão. A taxa de resposta é alta, mas a remissão sustentada após a descontinuação é rara. No Registro EACH2, a combinação de esteróides e ciclofosfamida foi associada a uma maior porcentagem de inibidores erradicados em comparação com o tratamento apenas com esteróides (80% vs 58%; 70% vs 48% considerando recaídas), embora não tenha havido diferença de sobrevida dos pacientes. Em conclusão, os dados atualmente disponíveis parecem indicar que, embora a terapia combinada tenha maior probabilidade de atingir erradicação do inibidor, esta vantagem não afeta a sobrevida dos doentes, provavelmente devido à maior toxicidade da ciclofosfamida [Collins, P., et al., 2012].

O tempo médio para a remissão a partir do início da terapia imunossupressora é de aproximadamente 5 semanas. No estudo alemão GTH AH 01/2010, pacientes com nível de FVIII maior que 1 UI/dL e concentração de inibidor menor que 20 UB/mL ao diagnóstico eram mais propensos a atingir resposta parcial (ausência de sangramento ativo, FVIII > 50 UI/dL, interrupção do tratamento hemostático) ao vigésimo primeiro dia de corticoesteroides, podendo então corresponder a importantes fatores prognósticos à resposta ao TIS [Tiede, A., et al., 2015]. O mesmo grupo sugeriu que autoanticorpos antifator VIII IgA são preditores de desfecho desfavorável na HAA. Na ausência de resposta em 3-5 semanas, terapias de segunda linha deverão ser consideradas [Tiede, A., et al., 2016].

Rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD 20, tem sido usado como terapia de resgate. Taxas de remissão completa são comparáveis à da terapia padrão, independente da existência de tratamento prévio com drogas imunossupressoras. Pode ser considerado como primeira linha em caso de contraindicação ao TIS padrão, porém pode haver eficácia limitada se usado em monoterapia. Além das quatro doses-padrão de 375 mg/m² semanais, doses reduzidas de 100 mg para cada uma das quatro semanas têm sido estudadas com bons resultados [Mumoli, N., et al., 2016; Yao, Q., et al., 2014].

Os inibidores de calcineurina também parecem constituir uma alternativa a ser mais bem aprofundada. A combinação de ciclosporina ou tacrolimus com esteroides foi reportada como um tratamento de sucesso e com remissão estável [Pardos-Gea, J., et al., 2012].

Obaji, S., et al. publicaram sua experiência galesa de 11 doentes com micofenolato mofetil (MMF) e observaram maior eficácia do imunossupressor como uma terapia tardia e adicional, quando os tratamentos de primeira e segunda linha falharam. As taxas de eventos adversos e de sobrevida global foram comparáveis à corticoterapia de primeira linha do GTH-AH01 e do EACH2. Os autores sugerem que, apesar da menor probabilidade de sucumbir à toxicidade de regimes intensos, os pacientes tratados com MMF passam por um período maior de tratamento e, conseqüentemente, de risco de infecção [Obaji, S., et al., 2019].

Em 2016, o inibidor de proteassoma bortezomib foi utilizado pela primeira vez em Melbourne, Australia, após um caso de impossibilidade de corticoterapia e refratariedade a rituximab e ciclofosfamida em um paciente esquizofrênico. Foi iniciado em uma dose de 1,3 mg/m² nos dias 1, 4, 8 e 11, em ciclos de 21 dias. Após o primeiro ciclo, o título de inibidor do doente havia caído dramaticamente, com congruente aumento da atividade do FVIII e cessação do sangramento. Após quatro ciclos, o inibidor era indetectável, FVIII normalizado, e o paciente ficou em remissão completa até a publicação do artigo (6 meses depois) [McFadyen, J. D., et al., 2017].

Muitos outros agentes imunossupressores podem ser utilizados, mas dados na literatura atual disponível permanecem esparsos. Em uma revisão recente de 2018, além dos supracitados, medicamentos como azatiporina, tacrolimus, sirolimus, vincristina e combinações (R-CVP) também constituem opções para doença refratária [Charlebois, J., et al., 2018].

O anticorpo bioespecífico anti-FIX/FX, emicizumab, foi estudado por Muto, A., et al. num modelo primata de HAA severa. O agente em investigação, conhecido na hemofilia

congenita, anexa esses fatores numa posição espacial apropriada, de modo que consiga exercer a função cofatora do FVIII sem a necessidade de sua ativação. Doses semanais subcutâneas preveniram significativamente sangramento em todos os quatro macacos incluídos no estudo, mas o encurtamento imediato do TTPa observado logo após a primeira injeção desapareceu gradualmente em três deles no meio do período, sugerindo o desenvolvimento de aloanticorpos [Muto, A., et al., 2014]. Apesar do emicizumab ter o potencial de reduzir os sangramentos iniciais, recorrentes e a necessidade de tratamento hemostático, o imunoterápico tem seu uso restrito a ensaios clínicos. Uma profilaxia com a medicação poderia ainda diminuir a necessidade de uma TIS mais intensa e precoce especialmente em pacientes mais frágeis. [Tiede, A., et al., 2021].

Protocolos de imunotolerância não são recomendados na HAA [Tiede, A., et al., 2020]. Como eles englobam intensa imunossupressão além das doses diárias de FVIII, o real efeito do fator é incerto e o tratamento torna-se muito custoso.

Plasmaférese ou imunoadsorção podem ser usadas para remover temporariamente o inibidor da circulação do paciente. Isso permite o uso de concentrados de FVIII humano para atingir a hemostasia em caso de inibidores de alto título e de sangramentos refratários a linhas prévias de tratamento e que ameaçam a vida. Essas técnicas estão disponíveis somente em um número limitado de centros especializados [Charlebois, J., et al., 2018].

Goto, M., et al. publicaram um caso no qual um programa fisioterápico serviria de prevenção do aparecimento de complicações secundárias, incluindo sangramento, e de manutenção da função física para profilaxia de limitação articular e atrofia muscular. Apesar de não se saber o momento e os métodos mais adequados da intervenção fisioterápica, há uma extrapolação dos conhecimentos advindos da hemofilia congênita. O projeto envolvia posicionamento dos membros afetados, e alongamento estático e exercício isométrico dos membros não afetados. Além disso, a fisioterapia era realizada imediatamente após a administração de rFVIIa a fim de minimizar o risco hemorrágico [Goto, M., et al., 2016].

Eventos adversos são comuns com a TIS, como infecção, neutropenia, diabetes mellitus e transtornos psiquiátricos. Em estudos recentes, de 3 a 12% das mortes documentadas foram atribuídas a efeitos da imunossupressão, primariamente por meio das infecções. A base de dados do registro europeu oferece informações importantes sobre eventos adversos trombóticos associados aos agentes hemostáticos: 2,9% com rFVIIa e 4,8% com CPPa, mas não com FVIII ou DDAVP. A maior taxa de trombose arterial e venosa na HAA em comparação com a hemofilia congênita com inibidor pode ser atribuída à média de idade dos pacientes, à maior prevalência de comorbidades e à presença de fatores de risco trombóticos adquiridos. A descoberta de uma quantidade significativa de eventos trombóticos reforça a importância de se evitar tratamento desnecessário com agentes de bypass em pacientes com sangramento leve ou superficial e apoia a visão das diretrizes de consenso de que o rFVIIa em uma dose de 270 mcg/kg, comumente usado em hemofilia congênita, pode não ser apropriado na HAA [Collins, P., et al., 2012].

É recomendado o seguimento ambulatorial mensal nos primeiros 6 meses de diagnóstico, haja vista a recaída comum exposta previamente. É recomendado da mesma forma que pacientes com histórico de HAA realizem estudos de coagulação, de preferência abrangendo nível de FVIII, antes de qualquer procedimento invasivo. Em caso de exames normalizados, o paciente deverá ter seu risco trombótico avaliado como qualquer outro [Tiede, A., et al., 2020].

OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com hemofilia A adquirida em um hemocentro de referência regional, HEMORIO.

2.2 Específicos

Avaliar os fatores prognósticos ao diagnóstico para sangramento maior;

Avaliar os fatores prognósticos ao diagnóstico para o tempo até a resposta à terapia imunossupressora;

Avaliar os fatores prognósticos ao diagnóstico para a remissão da HAA

PACIENTES E MÉTODOS

1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, de coorte retrospectivo, realizado no HEMORIO, um hemocentro coordenador que atende pacientes exclusivamente do SUS e que abastece inúmeras unidades de saúde da Região Metropolitana do Rio de Janeiro. Recebe uma média de 350 doadores de sangue por dia e possui um serviço de hematologia clínica com mais de 10 mil pacientes ativos.

A excelência de seus trabalhos foi comprovada com diversos prêmios de qualidade pelo Estado, Governo Federal e instituições internacionais. Em 2010, o HEMORIO ganhou o Prêmio Nacional da Gestão Pública pelo Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão; em 2011, ganhou o certificado de Hospital de Ensino pelos Ministérios da Saúde e da Educação; e recebeu acreditação pela Joint Commission International em 2013 e pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e AABB (Associação para o Avanço de Sangue e Bioterapias) em 2015.

1.2 População do estudo

Foram avaliados todos os casos de hemofilia A adquirida diagnosticados no período de 1990 a 2020 que foram registrados no sistema eletrônico SASH, uma plataforma que permite a discriminação dos diagnósticos hematológicos da instituição. Foram selecionados os indivíduos cujos diagnósticos foram cadastrados como: “hemofilia A adquirida”, “inibidor adquirido do fator VIII”, “inibidor de fatores de coagulação”, “deficiência de fator VIII sem especificação” e “hemofilia A sem especificação”. A partir dessa seleção, foram selecionados os pacientes com HAA por meio da ratificação pelos prontuários individuais. A tabela 2 explicita a quantidade de pacientes incluídos e excluídos de cada sessão, bem como os motivos de cada exclusão.

Tabela 2: Pacientes incluídos e excluídos no estudo.

| Diagnóstico na plataforma SASH | N pacientes | Incluídos | Excluídos |
|--|--------------------|------------------|--|
| Hemofilia A adquirida | 26 | 20 | 4 com dados incompletos e 2 portadoras de HAC |
| Inibidor específico do FVIII | 19 | 13 | 4 com dados incompletos, 1 com LAC positivo e 1 com SAAF |
| Inibidor de fatores de coagulação | 4 | 1 | 1 com SAAF, 1 com PTI e 1 com deficiência de Fator V |
| Deficiência de FVIII sem especificação | 21 | 1 | 1 com HAC e 19 portadoras da HAC |
| Hemofilia A sem especificação | 6 | 0 | 5 com HAC e 1 portadora da HAC |
| Total | 76 | 35 | 41 |

HAC: hemofilia A congênita; LAC: anticoagulante lúpico; SAAF: síndrome do anticorpo antifosfolípide; PTI: púrpura trombocitopênica idiopática.

Hemofilia A adquirida (HAA) foi definida pela presença de inibidor antifator VIII $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB)/mL e uma atividade de fator VIII < 50 UI/dL. Foram excluídos pacientes com hemofilia A congênita, pacientes com deficiência concomitante de outros fatores de coagulação, mulheres portadoras do gene da hemofilia e presença de anticoagulante lúpico.

1.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados de forma retrospectiva a partir dos prontuários físicos dos pacientes e da plataforma digital SASH, onde também ficam disponíveis seus históricos laboratoriais e terapêuticos.

Dentre as variáveis estudadas, encontram-se: o perfil demográfico; apresentação clínica de sangramento (subcutâneo, muscular, trato gastrointestinal, trato genitourinário, hemorragia retroperitoneal ou intracraniana, outros ou nenhum); presença de sangramento maior; morbidades; teste de mistura, atividade de fator VIII, título do inibidor, hemograma, função renal ao diagnóstico; terapia imunossupressora de primeira linha; recaída (definida como a presença de um título de inibidor $\geq 0,6$ UB/mL após uma TIS de primeira linha); terapia imunossupressora de segunda linha; presença de remissão ou refratariedade (esta última definida como a manutenção de um título de inibidor $\geq 0,6$ UB/mL após duas ou mais linhas de TIS); suporte hemostático (FVIII humano, FEIBA ou FVIIa) e transfusional e seguimento ou óbito.

Sangramento maior foi definido como: sangramento fatal; sangramento sintomático em uma área crítica ou órgão crítico, como o intracraniano, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular ou pericárdico, ou intramuscular com síndrome compartimental; ou sangramento que cause uma queda do nível de hemoglobina de 2 g/dL ou mais, ou que leve à transfusão de duas ou mais unidades de sangue total ou concentrado de hemácias [Schulman S., et al., 2005].

Remissão foi definida como inibidor $< 0,6$ UB/mL e atividade de FVIII > 50 UI/dL. O tempo até a remissão foi definido como o número de semanas a partir do início do tratamento até a data da remissão.

O instrumento elaborado de coleta e registro de dados encontra-se nos anexos do estudo como “Ficha clínica hemofilia A adquirida” (Anexo 1).

1.4 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências (porcentagem). As variáveis contínuas foram expressas em medianas. Foram usados métodos estatísticos como qui-quadrado, testes de Mann Whitney e de Fisher, de acordo com as variáveis estudadas.

A intensidade da relação foi expressa em razão de chances (OR). O intervalo de confiança foi de 95%. Valores de p menores ou iguais a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS versão 25.

1.5 Aspectos éticos

O estudo preenche os critérios da declaração de Helsinki e do código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEMORIO em outubro de 2018 (Anexo 2).

2. RESULTADOS

2.1 Características clínicas e demográficas

Foram analisados 35 pacientes, diagnosticados entre 1990 e 2020. Nossa análise abrangeu 3 casos diagnosticados entre 1992 e 2000, 12 entre 2001 e 2010 e 20 entre 2011 e 2020. As características demográficas, clínicas e laboratoriais encontram-se na Tabela 3.

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 58 anos (7-81), sendo 51% do sexo feminino. Na amostra, os homens eram mais velhos do que as mulheres (66 x 49 anos; $p = 0,01$). Vinte e dois pacientes (63%) eram brancos e em 13 pacientes a informação sobre a cor da pele não estava disponível nos prontuários.

Em 29 casos (82%) a HAA foi primária ou idiopática. Três pacientes apresentavam doenças autoimunes, dois apresentavam neoplasias e uma encontrava-se no puerpério. Hipertensão arterial sistêmica foi a morbidade prévia mais frequente (19; 54%), além de diabetes mellitus (5; 14%), gastrite ou doença ulcerosa péptica (4; 11%), doença pulmonar obstrutiva crônica (3; 9%), doença arterial coronariana (2; 6%), asma (1; 3%), hipercolesterolemia (1; 3%) e transtorno de humor (1; 3%).

Todos os pacientes apresentaram alguma manifestação hemorrágica. Na tabela 4 são descritos os detalhes dos sangramentos, tanto os sítios de ocorrência como a severidade. Sangramentos musculares e subcutâneos foram os mais prevalentes (94% e 83%, respectivamente).

Sangramento maior ocorreu em 11 pacientes (31%): cinco indivíduos tiveram queda de hemoglobina maior do que 2 g/dL, dois desenvolveram hemorragia em órgão crítico e quatro apresentaram queda de hemoglobina com hemorragia em órgão crítico. Cinco pacientes apresentaram hemartroses e um paciente evoluiu com hematoma em coxa e síndrome compartimental. Não ocorreram hemorragia intracraniana ou retroperitoneal, ou sangramento fatal.

A frequência da remissão foi semelhante em homens e mulheres ($p = 0,40$). A idade foi semelhante entre aqueles que entraram ou não em remissão ($p = 0,62$).

O tempo em semanas para remissão foi semelhante entre homens (26) e mulheres (25), ($p = 0,71$).

Os pacientes que não apresentaram sangramento maior demoraram mais tempo para obter remissão (30 semanas) do que aqueles que tiveram sangramento maior (22 semanas), mas essa diferença não teve significância estatística ($p = 0,14$).

Tabela 3: Características dos pacientes ao diagnóstico.

| | |
|--|------------------|
| Pacientes n (%) | 35 (100) |
| Mediana de idade ao diagnóstico, anos (variação) | 58 (7-81) |
| Sexo masculino/feminino, n (%) | 17/18 (49/51) |
| Comorbidade/causa subjacente | |
| Idiopática, n (%) | 29 (83) |
| Autoimune, n (%) | 3 (8) |
| Artrite reumatoide | 2 (5) |
| Síndrome de Sjögren | 1 (3) |
| Neoplasia, n (%) | 2 (6) |
| Câncer de próstata | 1 (3) |
| Câncer de reto | 1 (3) |
| Puerpério, n (%) | 1 (3) |
| Título de inibidor, mediana em UB/mL (variação) | 123,0 (1,1-2561) |
| ≤ 20 UB/mL, n (%) | 12 (34) |
| > 20 UB/mL, n (%) | 23 (66) |
| Atividade de FVIII, mediana em UI/dL (variação) | 0,0 (0-30,1) |
| < 1 UI/dL, n (%) | 20 (57) |
| ≥ 1UI/dL, n (%) | 15 (43) |

Tabela 4: Manifestações hemorrágicas apresentadas pelos pacientes.

| | |
|-------------------------------|----------|
| Pacientes n (%) | 35 (100) |
| Severidade | |
| Maior, n (%) | 11 (31) |
| Menor, n (%) | 24 (69) |
| Sítio | |
| Subcutâneo, n (%) | 29 (83) |
| Mucoso, n (%) | 5 (14) |
| Muscular, n (%) | 33 (94) |
| Hemartrose, n (%) | 5 (14) |
| Trato gastrointestinal, n (%) | 6 (17) |
| Trato genitourinário, n (%) | 6 (17) |
| Ginecológico, n (%) | 4 (11) |
| Cirúrgico, n (%) | 2 (6) |

2.2 Diagnóstico laboratorial

Todos os indivíduos realizaram a dosagem da atividade do fator VIII e do título do inibidor do fator VIII. A mediana do título do fator VIII foi de valor indetectável (indetectável-30,1 UI/dL) e do inibidor foi de 123,0 UB/mL (1,1-2561). O título de inibidor foi maior do que 20 UB em 66% dos pacientes, enquanto que 57% possuíram níveis de FVIII menores do que 1%. O teste da mistura foi realizado em 25 pacientes (71%) e em todos os casos não houve correção do PTT.

A mediana de hemoglobina ao diagnóstico foi de 11,4 g/dL (4,5-16,5) e a mediana da contagem plaquetária foi de 273.800/mm³ (168.300-588.000). Os doentes que apresentaram sangramento maior eram mais anêmicos ao diagnóstico (9,3 x 11,9 g/dl; p = 0,02).

A mediana do título do inibidor do fator VIII ao diagnóstico foi maior naqueles pacientes que não entraram em remissão quando comparada à mediana daqueles que entraram, mas a diferença não teve significância estatística (633,5 x 67,2; p = 0,134). A mediana da atividade de fator VIII foi semelhante nos pacientes que entraram ou não entraram em remissão (indetectável x indetectável; p= 0,88).

O tempo para obter remissão foi maior (29 semanas) nos pacientes com títulos de inibidor superior a 20 UB/mL do que nos pacientes com inibidor igual ou inferior a 20 UB/mL (19 semanas; p=0,049). Já o tempo para obter remissão não variou nos pacientes com dosagem de fator VIII inferior a 1 UI/dL ou igual ou superior a 1 UI/dL (p = 0,65). O título do inibidor se correlacionou positivamente com o tempo de remissão em semanas (p = 0,008, Spearman).

A mediana do título do inibidor do fator VIII nos pacientes que tiveram sangramento maior foi de 57,6 UB/mL e nos que tiveram sangramento menor foi de 182,1 UB/mL (p = 0,17). A mediana da atividade de fator VIII foi semelhante nos pacientes que tiveram sangramento maior e sangramento menor (indetectável x indetectável UI/dL; p = 0,66).

2.3 Tratamento

Na tabela 5, são ilustradas as terapias imunossupressoras (TIS) de primeira e de segunda linhas, ao passo que a tabela 6 evidencia os tratamentos hemostáticos realizados pelos pacientes.

Todos os sujeitos submeteram-se à TIS, sendo a prednisona oral o tratamento de escolha como primeira linha em 32 pacientes. Desses, 7 receberam associação com ciclofosfamida oral. Dos 3 pacientes em que a prednisona não foi a primeira linha, um recebeu imunoglobulina venosa e dois monoterapia com ciclofosfamida oral.

Onze pacientes necessitaram de uma segunda ou mais linhas de tratamento por recaída. Os esquemas utilizados foram: novo curso de prednisona (2 vezes), ciclofosfamida oral (1), prednisona e ciclofosfamida oral (3), metilprednisolona e ciclofosfamida (2) e a combinação ciclofosfamida, vincristina e prednisona (3). Além dessas terapias instituídas, Rituximab foi usado três vezes como associação e a azatioprina foi prescrita duas vezes. Um único paciente utilizou, em momentos diferentes, COP, dexametasona, rituximab e azatioprina.

Entre os pacientes que necessitaram de um segundo tratamento imunossupressor, a mediana do título do inibidor do fator VIII ao diagnóstico foi maior, quando comparada à mediana daqueles que não necessitaram de um segundo tratamento (512,0 x 23,4; $p = 0,001$). Já a mediana da atividade do fator VIII foi semelhante naqueles que necessitaram ou não de um segundo tratamento (0,0 x 0,5; $p = 0,21$). O gênero não influenciou na obtenção de remissão ($p = 0,402$), na necessidade de um segundo tratamento ($p = 0,725$) ou na ocorrência de sangramento maior ($p = 0,29$).

Durante o tratamento imunossupressor, cinco pacientes desenvolveram hiperglicemia. Outros eventos adversos relatados foram: piora da hipertensão arterial sistêmica, herpes zoster, candidíase esofágica, neutropenia febril, psicose e reação alérgica à ciclofosfamida.

Setenta e quatro por cento dos pacientes recebeu tratamento hemostático, todos com complexo protrombínico ativado (FEIBA), agente de by-pass. A dose média inicial utilizada foi

de 50 a 75 UI/kg/dia. Um paciente, além do CCPa, usou rFVIIa. Outros agentes hemostáticos, como ácido tranexâmico, plasma fresco congelado, crioprecipitado, fator VIII humano e complexo protrombínico não ativado, foram utilizados somente em seis pacientes. Não houve relato de evento trombótico ou qualquer outra complicação relacionada ao tratamento hemostático.

Com relação ao suporte transfusional de concentrado de hemácias, onze dos trinta e cinco pacientes necessitaram dessa modalidade terapêutica. Desses, seis transfundiram um concentrado, dois precisaram de dois concentrados, outros dois requereram três concentrados e um paciente, 7 concentrados. A mediana de idade dentre esses onze indivíduos foi de 68 anos e sete (64%) eram do sexo masculino. Ainda nesse grupo, a mediana do título de inibidor foi de 141 UB/mL e somente dois (18%) tinham um título inferior a 20 UB/mL.

Nenhum paciente evoluiu para o óbito durante o período de observação do estudo.

Tabela 5: Terapias imunossupressoras realizadas pelos pacientes.

| Tratamento | Frequência |
|---------------------------|-------------------|
| TIS primeira linha | |
| PDN | 25 |
| PDN + CTX | 7 |
| CTX | 2 |
| IgIV | 1 |
| TIS segunda linha | |
| PDN | 2 |
| CTX | 1 |
| PDN + CTX | 3 |
| Metilprednisolona + CTX | 2 |
| Rituximab | 2 |
| AZTP | 2 |
| COP | 3 |

AZTP: azatioprina; COP: ciclofosfamida, vincristina e prednisona; CTX: ciclofosfamida; IgIV: imunoglobulina intravenosa; TIS: terapia imunossupressora.

Tabela 6: Tratamentos hemostáticos realizados pelos pacientes.

| Tratamento | Frequência |
|-------------------|-------------------|
| CCPa | 29 |
| FVIIa | 1 |
| Ácido tranexâmico | 3 |
| PFC | 1 |
| Crioprecipitado | 1 |
| FVIII | 4 |
| CCP | 1 |

CCP: complexo protrombínico; CCPa: complexo protrombínico ativado; FVIIa: fator VII ativado; FVIII: fator VIII humano; PFC: plasma fresco congelado.

3. DISCUSSÃO

O presente estudo reportou informações que retrataram o cenário inicial de pacientes com o diagnóstico de HAA e seu manejo em um centro hematológico de referência regional na cidade do Rio de Janeiro.

A natureza retrospectiva da compilação de dados torna difícil a estimativa acurada da incidência da HAA. O fato de nossa análise ter tido um número crescente de diagnósticos ao longo das décadas pode sugerir uma melhora na disponibilidade de exames diagnósticos, na experiência técnica e profissional, na facilidade de encaminhamento a um centro tratador e na ampliação de registros médicos adequados.

A mediana de idade encontrada, 58 anos, foi inferior ao do maior registro europeu até então, o EACH2, de 73,9 anos [Knoebl, P., et al., 2012]. Também foi uma mediana mais baixa em comparação à encontrada pelo grupo alemão GTH (74 anos) [Tiede, A., et al., 2015], pelo grupo britânico (78 anos) [Collins, P. W., et al., 2007]; e mais próxima à do grupo espanhol (64 anos) [Delgado, J., et al., 2003]. Tal diferença aventa a possibilidade dos pacientes mais idosos não terem conseguido diagnóstico ou encaminhamento em tempo hábil para o nosso centro tratador.

Em relação à distribuição entre os sexos, encontramos um discreto predomínio do sexo feminino (51%), convergindo com os registros inglês (57%) e espanhol (55%). A amostra masculina foi maior no EACH2 (53%) e no GTH (58%).

No tocante às condições associadas, nossos dados foram diferentes daqueles de outras séries. Em nossa amostra, 83% dos casos de AHA foram idiopáticos, contra 51,9% no estudo EACH2, 57,7% no registro espanhol, 63,3% no estudo britânico e 66% no GTH. Observamos 8% de doenças autoimunes como morbidade associada, frequência menor daquela observada no estudo EACH2 (14,4%), no estudo GTH (15%), no grupo britânico (16,7%) e no espanhol (9,4%). A frequência de neoplasias na nossa série, 6%, também foi a menor dentre todas as

outras: EACH2 11,8%, Espanha 18,4%, Reino Unido 14,7% e GTH 12% . Por fim, o puerpério foi causa de base em 3% dos casos, superior somente ao grupo britânico, com 2%. O EACH2 registrou em 8,4% dos casos, o GTH em 5% e o grupo espanhol em 14,5%. Entretanto, o número de casos da nossa amostra é muito pequeno, o que dificulta explicar tais diferenças nos subgrupos.

Em relação à apresentação laboratorial, observamos ao diagnóstico uma mediana da atividade do FVIII de 0 UI/dL, menor do que todos os estudos das nossas referências. Ao mesmo tempo, nossos pacientes apresentaram-se com uma mediana de título de inibidor de 123 UB/mL, maior do que todas as outras. Tais diferenças podem ser explicadas pela diferente metodologia empregada na realização dos exames e pelo tamanho distinto das amostras.

Enquanto que todos os pacientes do nosso estudo apresentaram sangramento, no registro europeu, 5,4% eram assintomáticos ao diagnóstico. Quanto à localização, na nossa série os sangramentos subcutâneo e muscular foram os mais frequentes (83%), assim como no EACH2 (53%) e no estudo britânico (81%). Hemartrose, sítio crítico que mais contribuiu para sangramento maior em nosso estudo, ocorreu em 14% dos nossos pacientes e somente em 4,9% nos do registro europeu e 7% no britânico. Não houve sangramento no sistema nervoso central ou sangramento fatal, achado divergente de outras séries, levantando a hipótese de subrepresentação de casos graves na nossa amostra.

Em nosso estudo, 11 pacientes apresentaram sangramento maior, abrangendo 31% do total. No EACH2, essa proporção foi de 66% e no grupo britânico, 27%. Os outros estudos maiores não detalharam os dados de manifestação hemorrágica. Dentre os pacientes com sangramento maior, a mediana de idade do nosso estudo, 59 anos, foi inferior à do registro europeu, 74 anos; o sexo masculino foi predominante nos dois, 64% no HEMORIO e 54% no EACH2; e a causa idiopática foi de 100% na nossa amostra, contra 51,7% na Europa. Ainda nesse subgrupo, nossa mediana de FVIII foi de 2,9 UI/dL e a europeia de 2 UI/dL, já a mediana de inibidor foi de

237,8 UB/mL e 13 UB/mL, respectivamente.

A maioria dos nossos pacientes (74%) recebeu tratamento hemostático, em convergência com outras séries: no EACH2 70,5% e 65,8% no registro britânico. Em contrapartida, o agente hemostático mais utilizado por nós foi o CCPa, em detrimento do FVIIa, de uso predominante conforme a literatura. O primeiro possuía disponibilidade no SUS garantida por um programa nacional, enquanto que o segundo, além de mais custoso, exigia uma burocracia maior para a liberação de seu uso. O FVIII porcino não é disponível no Brasil. O único paciente que necessitou de FVIIa após uso prévio de CCPa se apresentou com sangramento subcutâneo, muscular e hemartrose de cotovelo. Seu FVIII era indetectável e seu inibidor inicial era de 2000 UB/mL, o segundo maior da nossa amostra.

Nenhum dos nossos pacientes apresentou trombose com o uso de agente hemostático. Eventos trombóticos são raros, mas descritos em outros estudos. No registro europeu (EACH2) ocorreram 1,5% de eventos trombóticos relacionados ao tratamento hemostático.

Não ocorreu hemorragia fatal na nossa série, achado distinto dos demais grupos, possivelmente devido ao fato dos pacientes mais graves terem morrido antes do encaminhamento ao centro tratador. O EACH2 registrou 100 óbitos, 20% do total: 16 por sangramento fatal, 16 relacionados à TIS e o restante por outras causas. Dos 34 óbitos do grupo alemão (23%), 16 foram de infecção, 3 de sangramento e 3 de eventos trombóticos relacionados ao tratamento hemostático. Na amostra britânica, sangramento fatal ocorreu em 7%.

Todos os nossos pacientes receberam terapia imunossupressora, assim como no grupo alemão. No EACH2 e no registro britânico, 95% recebem TIS. Os dois esquemas de escolha foram corticoesteroide em monoterapia, seguido da associação com agente citotóxico. Enquanto a prednisona oral foi usada em 71% dos nossos casos, esse tratamento correspondeu a 56% para o grupo europeu. No que tange à combinação prednisona e ciclofosfamida, os percentuais são próximos apesar da diferença amostral: 20% e 27% respectivamente.

Dos 11 pacientes que necessitaram de uma segunda linha de TIS, 9 (82%) foram tratados com corticoide oral em monoterapia. O estudo EACH2 mostrou uma taxa de resposta completa maior com a terapia combinada em detrimento da monoterapia (85% x 58%). Não houve diferença, entretanto, nos estudos do grupo espanhol e do britânico, apesar de terem registrado um menor número de pacientes.

Dentre os efeitos adversos à TIS, diabetes mellitus ocorreu em 14% no nosso estudo e em 7% no trabalho europeu. Já no que se refere a infecção, a complicação se deu em 9% e 12,8% dos casos respectivamente.

Com relação à remissão, apenas seis pacientes (17%) não atingiram resposta completa e, entre esses, 83% tinham um título de inibidor maior do que 20 UB e 66% com níveis de FVIII menores do que 1%.

4. CONCLUSÃO

A hemofilia A adquirida é uma doença rara e heterogênea.

Os pacientes que tiveram sangramento maior eram mais anêmicos ao diagnóstico. Não houve relação com o título de inibidor ou de FVIII iniciais.

O tempo para obter remissão foi maior nos pacientes com inibidor > 20 UB/mL. Não houve relação com sexo, gravidade de sangramento ou FVIII.

A mediana do título de inibidor foi maior nos pacientes que necessitaram de uma segunda linha de TIS. Não houve relação de remissão com sexo, idade ou gravidade de sangramento.

Em nosso estudo, a maioria dos pacientes que não alcançaram a remissão tinham um título de inibidor alto e um nível de FVIII baixo, o que sugere um potencial valor prognóstico para esses testes de avaliação inicial.

As características laboratoriais não devem ser, no entanto, o único guia para uma terapia imunossupressora mais intensa devido ao aumentado risco de mortalidade, especialmente nos pacientes mais idosos e com comorbidades. Portanto, a avaliação de fatores prognósticos deve ser continuamente encorajada em estudos futuros a fim de que possamos dispor cada vez mais de tratamentos mais eficazes e menos tóxicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology, et al. "Diagnosis and Management of Acquired Coagulation Inhibitor A Guideline from UKHCDO". *British Journal of Haematology*, vol. 162, n 6, setembro de 2013, p. 758–73. *Crossref*, doi:10.1111/bjh.12463.
- 2) Árokszállási, Anita, et al. "A Decade-Long Clinical Experience on the Prophylactic Use of Activated Prothrombin Complex Concentrate in Acquired Haemophilia A: A Case Series from a Tertiary Care Centre". *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, fevereiro de 2018, p. 1. *Crossref*, doi:10.1097/MBC.0000000000000716.
- 3) Arthanari, Subha, et al. "Fatal Acquired Hemophilia A in a Patient With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab": *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 18, n 1, janeiro de 2012, p. 50–51. *Crossref*, doi:10.1097/RHU.0b013e31823ee3cd.
- 4) Batty, Paul, et al. "Pre-Analytical Heat Treatment and a FVIII ELISA Improve Factor VIII Antibody Detection in Acquired Haemophilia A". *British Journal of Haematology*, vol. 166, n 6, setembro de 2014, p. 953–56. *Crossref*, doi:10.1111/bjh.12923.
- 5) Baudo, F., T. Caimi, et al. "Diagnosis and Treatment of Acquired Haemophilia: ACQUIRED HAEMOPHILIA, DIAGNOSIS AND TREATMENT". *Haemophilia*, vol. 16, n 102, maio de 2010, p. 102–06. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02232.x.
- 6) Baudo, F., P. Collins, et al. "Management of Bleeding in Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry". *Blood*, vol. 120, n 1, julho de 2012, p. 39–46. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2012-02.

- 7) Borg, J. Y., et al. “Outcome of Acquired Haemophilia in France: The Prospective SACHA (Surveillance Des Auto AntiCorps Au Cours de l’Hémophilie Acquise) Registry”. *Haemophilia*, vol. 19, n 4, julho de 2013, p. 564–70. *Crossref*, doi:10.1111/hae.12138.
- 8) Charlebois, Janie, et al. “Management of Acquired Hemophilia A: Review of Current Evidence”. *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 57, n 6, dezembro de 2018, p. 717–20. *Crossref*, doi:10.1016/j.transci.2018.10.011.
- 9) Cittone, Micol G., et al. "The Statistical Risk of Diagnosing Coincidental Acquired Hemophilia A Following Anti-SARS-CoV-2 Vaccination”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 19, n. 9, setembro de 2021, pp. 2360–62. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/jth.15421>.
- 10) Collins P., et al. “Immunosuppression for Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)”. *Blood*, vol. 120, n 1, julho de 2012, p. 47–55. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2012-02-409185.
- 11) Collins, P. W., et al. “Acquired Hemophilia A in the United Kingdom: A 2-Year National Surveillance Study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors’ Organisation”. *Blood*, vol. 109, n 5, março de 2007, p. 1870–77. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2006-06-029850.
- 12) Coppola, Antonio, et al. “Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part I—Acquired Hemophilia A”. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 38, n 05, julho de 2012, p. 433–46. *Crossref*, doi:10.1055/s-0032-1315757.
- 13) Delgado, Julio, et al. “Acquired Haemophilia: Review and Meta-Analysis Focused on Therapy and Prognostic Factors”. *British Journal of Haematology*, vol. 121, n 1, abril de 2003, p. 21–35. *Crossref*, doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.

- 14) Espinosa MAFP, V. Arocas Casañ. “Hemofilia A Adquirida En Un Paciente Con Infección Crónica Por Virus de La Hepatitis C Que Recibió”. *Farmacia Hospitalaria*, n 6, novembro de 2013, p. 494 – 498 . *mEDRA*, doi:10.7399/FH.2013.37.6.686.
- 15) Favaloro, E. J., et al. “Laboratory Testing for Factor Inhibitors”. *Haemophilia*, vol. 20, maio de 2014, p. 94–98. *Crossref*, doi:10.1111/hae.12408.
- 16) Gilbert, G. E. “Factor VIII Inhibitor Epitopes and an Enigma”. *Blood*, vol. 122, n 26, dezembro de 2013, p. 4160–61. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2013-10-531822.
- 17) Goto, M., et al. “A Successful Physiotherapy Management Case of a Patient with Acquired Haemophilia A Prior to Factor VIII Inhibitor Eradication”. *Haemophilia*, vol. 22, n 3, maio de 2016, p. e228–31 . *Crossref*, doi:10.1111/hae.12914.
- 18) Hafzah, Husam, et al. “A Case of Acquired Hemophilia A Following SARS-CoV-2 Infection”. *Cureus*, julho de 2021. *DOI.org* (*Crossref*), <https://doi.org/10.7759/cureus.16579>.
- 19) Horowitz, Herbert I., e Mitsu M. Fujimoto. “Acquired Hemophilia Due to a Circulating Anticoagulant”. *The American Journal of Medicine*, vol. 33, n 4, outubro de 1962, p. 501–09. *Crossref*, doi:10.1016/0002-9343(62)90261-9.
- 20) Huang, Shang-Yi, et al. “A Study of 65 Patients with Acquired Hemophilia A in Taiwan”. *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 114, n 4, abril de 2015, p. 321–27. *Crossref*, doi:10.1016/j.jfma.2013.01.006.
- 21) Jentzsch, Thorsten, et al. “Illustrated Operative Management of Spontaneous Bleeding and Compartment Syndrome of the Lower Extremity in a Patient with Acquired Hemophilia A: A Case Report”. *Journal of Medical Case*

Reports, vol. 8, n 1, dezembro de 2014. *Crossref*, doi:10.1186/1752-1947-8-132.

22) Joules, H. and Macfarlane, R. G. Pseudohaemophilia in a woman. *Lancet*, 1: 715, 1938.

23) Kahle, Joerg, et al. “Frequency and Epitope Specificity of Anti-Factor VIII C1 Domain Antibodies in Acquired and Congenital Hemophilia A”. *Blood*, vol. 130, n 6, agosto de 2017, p. 808–16. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2016-11-751347.

24) Katsuyama, T., et al. “Acquired Haemophilia in a Patient with Castleman’s Disease: A Case Report”. *Haemophilia*, vol. 18, n 4, julho de 2012, p. e360–62. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02850.x.

25) Kessler, Craig M., et al. “Assessment of Acquired Hemophilia Patient Demographics in the United States: The Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry”. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol. 27, n 7, outubro de 2016, p. 761–69. *Crossref*, doi:10.1097/MBC.0000000000000582.

26) Kessler, Craig M., e Paul Knöbl. “Acquired Haemophilia: An Overview for Clinical Practice”. *European Journal of Haematology*, vol. 95, dezembro de 2015, p. 36–44. *Crossref*, doi:10.1111/ejh.12689.

27) Knoebl, P., et al. “Demographic and Clinical Data in Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2): Demographics of Acquired Hemophilia A”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 10, n 4, abril de 2012, p. 622–31. *Crossref*, doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.

28) Kotani, Yasushi, et al. “Case of Acquired Hemophilia with Factor VIII Inhibitor in a Mother and Newborn: Acquired Hemophilia in Mother and Newborn”. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 37, n 8, agosto de

2011, p. 1102–05. *Crossref*, doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01462.x.

29) Kruse-Jarres, Rebecca, et al. “Acquired Hemophilia A: Updated Review of Evidence and Treatment Guidance: KRUSE-JARRES et Al.” *American Journal of Hematology*, vol. 92, n 7, julho de 2017, p. 695–705. *Crossref*, doi:10.1002/ajh.24777.

30) Lacroix-Desmazes, S., et al. “Dynamics of Factor VIII Interactions Determine Its Immunologic Fate in Hemophilia A”. *Blood*, vol. 112, n 2, julho de 2008, p. 240–49. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2008-02-124941.

31) Lozier, J. N., et al. “Acquired Haemophilia A after Stem Cell Transplant for Sickle Cell Disease: Treatment with Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) and Tolerance Induction with Rituximab/Prednisone”. *Haemophilia*, vol. 20, n 2, maro de 2014, p. e185–88. *Crossref*, doi:10.1111/hae.12372.

32) Lozner, E. L., Jolliffe, L. S. and Taylor, F. H. L. Hemorrhagic diathesis with prolonged coagulation time associated with a circulating anticoagulant. *Am. J. Med. SC.*, 199: 318, 1940.

33) Malhotra, Uma, e David M. Aboulaflia. “Cyclophosphamide Treatment for Acquired Factor VIII Inhibitor in a Patient with AIDS-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy”. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)*, vol. 15, n 2, março de 2016, p. 109–13. *Crossref*, doi:10.1177/2325957415586259.

34) McFadyen, James D., et al. “Factor VIII Inhibitor Eradication with Bortezomib in Acquired Haemophilia A”. *British Journal of Haematology*, vol. 178, n 6, setembro de 2017, p. 986–87. *Crossref*, doi:10.1111/bjh.14185.

35) Schulman, S., et al. “Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antihemostatic Medicinal Products in Non-Surgical Patients”. *Journal of Thrombosis and*

Haemostasis: JTH, vol. 3, nº 4, abril de 2005, p. 692–94.

PubMed, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>. *Crossref*, doi:10.1111/jgs.14188.

36) Mumoli, Nicola, et al. “Acquired Hemophilia Treated Using Low-Dose of Rituximab”. *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 64, n 8, agosto de 2016, p. 1744–45.

37) Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, et al. Anti-factor IXa/X bispecific antibody ACE910 prevents spontaneous joint bleeds in a long-term primate model of acquired hemophilia A. *Blood*. 2014;124(20):3165–3171.

38) Napolitano, M., et al. “Acquired Haemophilia in Cancer: A Systematic and Critical Literature Review”. *Haemophilia*, vol. 24, n 1, janeiro de 2018, p. 43–56. *Crossref*, doi:10.1111/hae.13355.

39) Narazaki, Taisuke, et al. “Acquired Hemophilia A Associated with Autoimmune Pancreatitis with Serum IgG4 Elevation”. *International Journal of Hematology*, vol. 108, n 3, setembro de 2018, p. 335–38. *Crossref*, doi:10.1007/s12185-018-2441-3.

40) Obaji, Samya, et al. “Mycophenolate Mofetil as Adjunctive Therapy in Acquired Haemophilia A”. *Haemophilia*, vol. 25, n 1, janeiro de 2019, p. e59–65. *Crossref*, doi:10.1111/hae.13658.

41) Ogawa, Yoshiyuki, et al. “Clinical Characteristics and Outcomes of Acquired Hemophilia A: Experience at a Single Center in Japan”. *International Journal of Hematology*, vol. 106, n 1, julho de 2017, p. 82–89. *Crossref*, doi:10.1007/s12185-017-2210-8.

42) Okamura, Takuma, et al. “A Case of Acquired Hemophilia A Diagnosed after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy”. *Clinical Journal of Gastroenterology*, vol. 8, n 5, outubro de 2015, p. 290–93. *Crossref*, doi:10.1007/s12328-

015-0601-z.

43) Oldenburg, J., et al. “Genetic Markers in Acquired Haemophilia: GENETIC MARKERS IN ACQUIRED HAEMOPHILIA”. *Haemophilia*, vol. 16, maio de 2010, p. 41–45. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02259.x.

44) Pardos-Gea, J., et al. “Acquired Haemophilia A. First Line Treatment with Calcineurin Inhibitors and Steroid Pulses: A 10-Year Follow-up Study: CALCINEURIN INHIBITORS AND PULSE STEROIDS FOR ACQUIRED HAEMOPHILIA”. *Haemophilia*, vol. 18, n 5, setembro de 2012, p. 789–93. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02772.x.

45) Pirrotta, M. T., et al. “A Case of Acquired Haemophilia Following H1N1 Vaccination”. *Haemophilia*, março de 2011, p. no-no. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02493.x.

46) Radwi, Mansoor, e Sara Farsi. "A Case Report of Acquired Hemophilia Following COVID–19 Vaccine". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 19, n. 6, 2021, pp. 1515–18. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/jth.15291>.

47) Reding, M. T. “Immunological Aspects of Inhibitor Development”. *Haemophilia*, vol. 12, n s6, dezembro de 2006, p. 30–36. *Crossref*, doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01363.x.

48) Riachy, M. A., et al. “Acquired Haemophilia Secondary to Ivabradine Presenting with Acute Respiratory Distress Syndrome”. *Case Reports*, vol. 2012, n apr04 1, abril de 2012, p. bcr0120125506-bcr0120125506. *Crossref*, doi:10.1136/bcr.01.2012.5506.

49) Sakurai, Yoshihiko, e Tomohiro Takeda. “Acquired Hemophilia A: A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder”. *Journal of Immunology*

Research, vol. 2014, 2014, p. 1–10. *Crossref*, doi:10.1155/2014/320674.

50) Schulman, S., e C. Kearon. “Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antihemostatic Medicinal Products in Non-surgical Patients”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 3, n 4, abril de 2005, pp. 692–94. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.

51) Spiezia, Luca, et al. “Potential Role of Thrombelastography in the Monitoring of Acquired Factor VIII Inhibitor Hemophilia A: Report on a 78-Year-Old Woman With Life-Threatening Bleedings”. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 15, n 4, agosto de 2009, p. 470–76. *Crossref*, doi:10.1177/1076029608326167.

52) Stephen, Sonia Elvina, et al. “Acquired Hemophilia of Unknown Etiology in an Elderly Man: Case Report”. *American Journal of Case Reports*, vol. 19, julho de 2018, p. 858–63. *Crossref*, doi:10.12659/AJCR.909228.

53) Sugino, Keishi, et al. “Acquired Hemophilia A Associated with IgG4-Related Lung Disease in a Patient with Autoimmune Pancreatitis”. *Internal Medicine*, vol. 51, n 22, 2012, p. 3151–54. *Crossref*, doi:10.2169/internalmedicine.51.8133.

54) Tiede, A., et al. “Anti-Factor VIII IgA as a Potential Marker of Poor Prognosis in Acquired Hemophilia A: Results from the GTH-AH 01/2010 Study”. *Blood*, vol. 127, n 19, maio de 2016, p. 2289–97. *Crossref*, doi:10.1182/blood-2015-09-672774.

55) Tiede, Andreas, et al. “International Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A”. *Haematologica*, vol. 105, n.º7, julho de 2020, pp. 1791–801. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771>.

56) Tiede, Andreas, et al. “Laboratory Diagnosis of Acquired Hemophilia

A: Limitations, Consequences, and Challenges”. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 40, n 07, outubro de 2014, p. 803–11. *Crossref*, doi:10.1055/s-0034-1390004.

57) Tiede, et al. “Prognostic Factors for Remission of and Survival in Acquired Hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 Study”. *Blood*, vol. 125, no 7, fevereiro de 2015, p. 1091–97.

58) Tiede, Andreas, et al. “Should Emicizumab Be Used in Patients with Acquired Hemophilia A?” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 19, n. 3, março de 2021, pp. 637–44. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1111/jth.15208>.

59) Tribuzi, Susanna, et al. “Acquired Hemophilia A After Hepatic Yttrium-90 Radioembolization: A Case Report”. *A & A Case Reports*, agosto de 2017, p. 1. *Crossref*, doi:10.1213/XAA.0000000000000611.

60) Wang, Kevin Y., et al. “Severe Acquired Haemophilia Associated with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection”. *BMJ Case Reports*, vol. 14, n. 7, julho de 2021, p. e242884. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242884>.

61) Yang, Yanhui, et al. “Acquired Hemophilia A: Retrospective Analysis of 49 Cases From a Single Chinese Hemophilia Center”. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 21, n 1, janeiro de 2015, p. 35–40. *Crossref*, doi:10.1177/1076029613488937.

62) Yao, Qingmin, et al. “Low-Dose Rituximab in the Treatment of Acquired Haemophilia”. *Hematology*, vol. 19, n 8, dezembro de 2014, p. 483–86. *Crossref*, doi:10.1179/1607845414Y.0000000152.

63) Zdziarska, Joanna, e Jacek Musiał. “Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder”. *Polish Archives of Internal Medicine*, vol. 124, n 4, março de 2014, p. 200–06. *Crossref*, doi:10.20452/pamw.2192.

ANEXO 1: Ficha Clínica Hemofilia A adquirida

Nome: _____

Matrícula: _____

Sexo: M F

Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____

Peso: _____ kg

Cor da pele: _____

Data do diagnóstico: ___/___/___

Teste da mistura realizado: S N

Corrigiu PTT? S N

Atividade de fator VIII ao diagnóstico: _____%

Título de inibidor ao diagnóstico: _____BU/mL

Hb (diag) _____ g/dL

Ht (diag) _____ %

leuco (diag) _____

plaq (diag) _____

LDH _____

Ureia _____

Creatinina _____

Apresentação clínica de sangramento:

subcutâneo

muscular

TGI

TGU

retroperitoneal

HIC

outros

nenhum

Morbidades: _____

Título de inibidor após tratamento: _____

Apresentou remissão: S N

Data da remissão: ___/___/___

Número de transfusões até remissão: _____

Tipo sanguíneo: _____

Tratamento

Imunossupressor: S N

1ª linhaPrednisona Dexa oral Dexa IV Metil CTX Rituximab Imunoglobulina

Outros _____

Data do início do tratamento: ___/___/___ Tempo de resposta ao tratamento: _____

Complicação do tratamento? S N Qual? _____**2ª linha**Prednisona Dexa oral Dexa IV Metil CTX Rituximab Imunoglobulina

Outros _____

Data do início do tratamento: ___/___/___ Tempo de resposta ao tratamento: _____

Complicação do tratamento? S N Qual? _____**Reposição hemostática:** S N Fator VIII hum Fator VIII porcino FEIBA rVIIa outros Complicação do tratamento? S N Qual? _____**Seguimento:**

Data alta hospitalar: ___/___/___

Recidiva: S N Óbito: S N

Data da recidiva: ___/___/___

Data do óbito: ___/___/___

Data da última avaliação/óbito: ___/___/___

ANEXO 2: Termo de Autorização para Desenvolvimento de Pesquisa no HEMORIO



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE E DEFESA CIVIL



Termo de Autorização para desenvolvimento de pesquisa no HEMORIO

A COORDENAÇÃO DE HEMATOLOGIA está de acordo com o desenvolvimento do projeto de pesquisa abaixo descrito, após análise e aprovação do CEP HEMORIO.

Nome do projeto: "HEMOFILIA A ADQUIRIDA: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E DE FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES EM UM INSTITUTO DE HEMATOLOGIA DO RIO DE JANEIRO".

Pesquisador responsável: Monica Hermida Cerqueira/ Pedro Henrique Jardim Santos.

Reforçamos que o referido projeto somente poderá ser iniciado nesta Instituição mediante sua aprovação documental por este CEP.

- Período de coleta de dados: 11/2018-11/2020.
- Os dados serão coletados através de: ENTREVISTA QUESTIONÁRIO
 PRONTUÁRIO OUTROS

Rio de Janeiro, 18 de outubro de 2018.


Cláudia Máximo
Coordenadora de Hematologia
HEMORIO
Assinatura e carimbo da Coordenação


Dr. Lucio de Almeida e Silva
Diretor Geral do Hemorío
HEMORIO
Assinatura e carimbo da Direção Geral

COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA
Rua Frei Caneca, 8 - Centro - Rio de Janeiro - CEP 20211-030
Tel.: (21) 2298-8442 R. 2215 - Fax: 2242-4255 - www.hemorio.rj.gov.br - cep@hemorio.rj.gov.br

ANEXO 3: Artigo em formato de submissão. "Acquired hemophilia A - data from a regional blood center in Rio de Janeiro, Brazil."

Title: Acquired hemophilia A - data from a regional blood center in Rio de Janeiro, Brazil.

Running head: Patients with acquired hemophilia A diagnosed in HEMORIO from 1990 to 2020.

Pedro Henrique Jardim Santos,¹ Monica Hermida Cerqueira,¹ Angelo Maiolino,² Monique Morgado Loureiro,².

1-Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti, HEMORIO, Rio de Janeiro.

2-School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Abstract word count: 299, Manuscript word count: 2843, Keywords: acquired hemophilia A, prevalence, prognostic factors, Rio de Janeiro, Brazil.

Funding: This study was not supported by any research grant.

Corresponding Author: Monique Morgado Loureiro, MD, School of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Prof Paulo Rocco 255- Cidade Universitária. Rio de Janeiro- Brazil- Zip code 21914-913 -Email: morgadoloureiro@gmail.com.

Abstract

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare severe condition that occurs in people with variable age. Neutralizing autoantibodies are formed against factor VIII (FVIII), causing spontaneous or trauma-induced bleeding. Immunosuppressive therapy (IST) results in remission in most patients despite high morbidity and mortality. Long-term follow-up data from the hemophilia centre of Rio de Janeiro (HEMORIO) were analysed to assess baseline characteristics and prognostic factors in patients with AHA. This is a retrospective cohort study in which patients with laboratory confirmed AHA admitted to HEMORIO were included. AHA was defined as FVIII inhibitor titres (IT) ≥ 0.6 Bethesda Units (BU) and levels of FVIII < 50 IU/dL. Complete remission (CR) was defined as IT < 0.6 BU. Major bleeding was defined according to the ISTH criteria. Between 1990 and 2020, 35 patients met the inclusion criteria. Median age was 58 years, and 51% was female. No underline cause was found in 82% of them. Major bleeding occurred in 31%, and hemostatic treatment was given to 74% of the patients. All subjects underwent IST, and monotherapy with oral steroids was the treatment of choice in 71%. In 66% of the patients, pre-treatment IT was > 20 BU, and 57% had FVIII levels $< 1\%$. Seventeen per cent did not achieve CR and, among those, 83% had initial IT > 20 BU and 66% had initial FVIII levels $< 1\%$. No one died during observation time. Patients who had major bleeding were more anemic at diagnosis. Time to achieve remission was longer in patients with an inhibitor > 20 UB/mL. Median inhibitor titer was higher in patients who required a second line of TIS. In the present study, most patients who did not achieve CR had high IT and very low FVIII levels, which suggests the prognostic role of these tests.

1- Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is a serious condition that can occur in previously healthy men and women of varying age groups. Neutralizing autoantibodies called inhibitors are formed against factor VIII (FVIII), causing spontaneous or trauma-induced bleeding.

The disease has an estimated incidence of 0.2-1.48/1,000,000 inhabitants/year and is frequently observed in the elderly population, although up to 5% of diagnoses can be made during pregnancy and puerperium. Approximately half of the patients have a concomitant disorder, mostly neoplastic or autoimmune [Napolitano, M., et al., 2018].

Immunosuppressive therapy (IST) results in remission in 60% to 90% of the cases and time required to achieve this varies from days to months. During this period, several side effects may occur, in particular infections, contributing to high morbidity and mortality worldwide [Tiede, A., et al., 2015].

The present study aims to evaluate the prevalence and clinical characteristics of patients with AHA in a hematological center of regional reference, HEMORIO. Identification of individuals with higher probability of remission enables a prognostic analysis and may guide the best therapeutic approach.

2- Patients and methods

2.1 Study design

This is a retrospective cohort study carried out in HEMORIO, the largest hematological center in the State of Rio de Janeiro, that exclusively serves patients from the public setting of the Brazilian health system, SUS. It receives an average of 350 blood donors per day and has a clinical hematology service with over 10,000 active patients. The work developed at HEMORIO has been internationally recognized by the American Association of Blood Banks (AABB) and by the Joint Commission International. The project was approved by the HEMORIO Ethics Committee in October 2018.

2.2 Study population

All cases of AHA diagnosed from 1990 to 2020 were evaluated. Individuals whose diagnoses were electronic registered as: "acquired hemophilia A", "acquired factor VIII inhibitor", "clotting factor inhibitor", "factor VIII deficiency without specification" and "hemophilia A without specification" were included. From this selection, diagnoses of AHA were confirmed by each individual medical record. AHA was defined as the presence of anti-factor VIII inhibitor ≥ 0.6 Bethesda units (BU)/mL and a factor VIII activity < 50 IU/dL. A total of 76 patients were initially included, but only 35 were left for analysis. Among the 41 excluded individuals, 8 were due to missing data and 33 due to mistaken diagnoses, such as antiphospholipid syndrome, immune thrombocytopenia and congenital hemophilia A.

2.3 Data collection

Data were retrospectively collected from the patients' records.

Studied variables included: demographic profile; clinical presentation of bleeding (subcutaneous, muscular, gastrointestinal, genitourinary, retroperitoneal, intracranial, other or none); presence of major bleeding; comorbidities; mixing test, factor VIII activity, inhibitor titer, complete blood count, renal function at diagnosis; first-line immunosuppressive therapy; relapse (defined as the presence of an inhibitor titer ≥ 0.6 UB/mL after a first-line IST); second-line immunosuppressive therapy; presence of remission or refractoriness (the latter defined as the maintenance of an inhibitor titer ≥ 0.6 UB/mL after two or more lines of IST); hemostatic treatment (human FVIII, FEIBA or FVIIa), transfusion and follow-up or death.

Major bleeding was defined as: fatal bleeding; or symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome; or bleeding causing a fall in hemoglobin level of 2 g/dL or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells [Schulman S., et al., 2005].

Remission was defined as inhibitor titer < 0.6 UB/mL and FVIII activity > 50 IU/dL. Time to remission was defined as the number of weeks from treatment initiation to the date of remission.

2.4 Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies (percentage). Continuous variables were expressed as medians. For crude association analysis, the chi-square or Fisher's exact test (two-sided) were used for categorical data, and the Mann-Whitney test was used for continuous data.

Strength of association was expressed as odds ratio (OR), confidence interval was 95% and p values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant.

Data analysis were performed using version 25 SPSS software.

3- Results

3.1 Baseline characteristics and clinical features

Thirty-five patients diagnosed between 1990 and 2020 were analyzed. Median age at diagnosis was 58 (7-81), 51% being female and men being older than women (66 x 49 years old; $p = 0.01$). Twenty-two patients (63%) were white and in 13 information about skin color was not available.

In 29 cases (82%), AHA was idiopathic. Three patients had autoimmune diseases, two had neoplasms and one was in puerperium. Systemic arterial hypertension was the most frequent comorbidity (19; 54%), in addition to diabetes mellitus (5; 14%), gastritis or peptic ulcer disease

(4; 11%), chronic obstructive pulmonary disease (3; 9%), coronary artery disease (2; 6%), asthma (1; 3%), hypercholesterolemia (1; 3%) and depressive disorder (1; 3%).

All patients presented hemorrhagic manifestations. Muscle and subcutaneous bleeding were the most prevalent (94% and 83%, respectively). Major bleeding occurred in 11 patients (31%): five subjects had a fall in hemoglobin greater than 2 g/dL, two developed a critical organ hemorrhage, and four had a drop in hemoglobin with a critical organ hemorrhage. Five patients had hemarthrosis and one patient had a thigh hematoma with compartment syndrome. No intracranial or retroperitoneal hemorrhage, or fatal bleeding occurred.

Frequency of remission was similar to men and women ($p=0.40$). Age was similar between those who entered remission and those who did not ($p=0.62$). Time to remission was similar between men (26) and women (25), ($p=0.71$). Patients who did not experience major bleeding took longer to achieve remission (30 weeks) than those who had major bleeding (22 weeks), but this difference was not statistically significant ($p=0.14$).

3.2 Laboratory diagnosis

All subjects underwent measurement of factor VIII activity and inhibitor titer at diagnosis. Median FVIII was 0.0 IU/dL (0-30.1) and median inhibitor was 123.0 UB/mL (1.1-2561). Inhibitor titer was greater than 20 BU in 66% of patients, while 57% had FVIII levels less than 1%. Mixing test was performed in 25 patients (71%) and in all cases there was no PTT correction.

Median hemoglobin was 11.4 g/dL (4.5-16.5) and median platelet count was 273,800/mm³ (168,300-588,000). Patients who had major bleeding were more anemic at diagnosis (Hb X Hb; $p=0.02$).

Median inhibitor titer was higher in those patients who did not enter remission when compared to the median of those who did, but the difference was not statistically significant (633.5 X 67.2; $p=0.134$). Median FVIII activity was similar in patients who did or did not enter remission (0.0 X 0.0; $p=0.88$).

Time to achieve remission was longer (29 weeks) in patients with inhibitor titers greater than 20 UB/mL than in patients with an inhibitor equal to or less than 20 UB/mL (19 weeks; $p=0.049$). Time to remission did not vary in patients with FVIII levels lower than 1 IU/dL or equal to or greater than 1 IU/dL ($p=0.65$). Inhibitor titer positively correlated with time to remission ($p=0.008$, Spearman). Both median inhibitor titer and median FVIII activity were similar in patients who had major bleeding and minor bleeding (57.6 X 182.1; $p = 0.17$ and factor VIII = 0.0 X 0.0; $p = 0.66$).

3.3 Treatment

All subjects underwent IST and oral prednisone was the first-line treatment in 32 patients. In 7 of these, there was association with oral cyclophosphamide. Among the 3 patients in whom prednisone was not the first choice, one received intravenous immunoglobulin and two, monotherapy with oral cyclophosphamide.

Eleven patients required a second or more treatment for relapse. The regimens were: new course of prednisone (2), oral cyclophosphamide (1), prednisone and oral cyclophosphamide (3), methylprednisolone and cyclophosphamide (2) and the combination of cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP), (3). In addition to these therapies, Rituximab was used three times as an association and azathioprine was also prescribed for two patients. A single patient used, at different times, COP, dexamethasone, rituximab and azathioprine.

In patients who required a second immunosuppressive treatment, median inhibitor titer at diagnosis was higher when compared to those who did not (512.0 X 23.4; $p = 0.001$). Median FVIII activity was similar in those who did or did not need a second treatment (0.0 X 0.5; $p = 0.21$). Gender did not influence achievement of remission ($p = 0.402$), need for a second treatment ($p = 0.725$) or occurrence of major bleeding ($p = 0.29$).

During IST, five patients developed hyperglycemia. Other adverse events included worsening of systemic arterial hypertension, herpes zoster, esophageal candidiasis, febrile neutropenia, psychosis and allergic reaction to cyclophosphamide.

Seventy-four percent of patients received hemostatic treatment, all with activated prothrombin complex (FEIBA) bypass agent. The average initial dose was 50 to 75 IU/kg/day. One patient, in addition to aCCP, used FVIIa. Other hemostatic agents, such as tranexamic acid, fresh frozen plasma, cryoprecipitate, human factor VIII and non-activated prothrombin complex, were used in six patients. There were no reports of thrombotic events or any other complication related to

hemostatic treatment.

With regard to red blood cell transfusion, eleven patients needed this therapeutic support. Six patients transfused one concentrate, two needed two concentrates, another two required three concentrates and one patient, 7 concentrates. Median age among these eleven individuals was 68 years and seven (64%) were male. Median inhibitor titer was 141 UB/mL and only two (18%) had a titer less than 20 UB/mL.

4- Discussion

The present study reported information that portrayed the initial scenario of patients diagnosed with AHA and its management in a hematological center of regional reference in the city of Rio de Janeiro. The retrospective nature of data compilation makes it difficult to accurately estimate the incidence of AHA. Our analysis covered 3 cases diagnosed between 1992 and 2000, 12 between 2001 and 2010 and 20 between 2011 and 2020. This data may suggest an improvement in the availability of diagnostic tests, in technical and professional experience, in the ease of referral to a treating center and in the expansion of adequate medical records.

The median age at diagnosis was 58 years old, lower than the one found in the European registry (EACH2): 73.9 [Knoeb, P., et al., 2012]. It was also a lower median compared to that found by the German GTH group (74) [Tiede, A., et al., 2015], by the British group (78) [Collins, P.W., et al., 2007]; and closer to the one of the Spanish group (64) [Delgado, J., et al., 2003]. This difference raises the possibility that older patients did not get a timely diagnosis or referral to our treating center.

Regarding the distribution between genders, we found a slight predominance of females (51%), converging with the English (57%) and Spanish (55%) records. Men were the majority in EACH2 (53%) and in GTH (58%).

With regard to associated conditions, our data were different from those of other series. In our sample, 83% of AHA cases were idiopathic, against 51.9% in the EACH2 study, 57.7% in the Spanish registry, 63.3% in the British study and 66% in the GTH. We observed 8% of autoimmune diseases as associated morbidity, a lower frequency than that observed in the EACH2 study (14.4%), in the GTH study (15%), in the British group (16.7%) and in the Spanish group (9.4%). The frequency of neoplasms in our series, 6%, was also the lowest among all the others: EACH2 11.8%, Spain 18.4%, United Kingdom 14.7% and GTH 12%. Finally, puerperium was the underlying cause in 3% of the cases, higher only than the British group, with 2%. EACH2 registered in 8.4% of cases, GTH in 5% and the Spanish group in 14.5%. However, due to our small sample, it is difficult to explain such differences in subgroups.

Regarding the laboratory presentation, we observed a median FVIII activity of 0 IU/dL at diagnosis, lower than all studies in our references. At the same time, our patients presented a median inhibitor titer of 123 UB/mL, higher than all others. Such differences can be explained by the different methodology used in carrying out the tests and by the different sample sizes.

While all patients in our study had bleeding, in the European registry, 5.4% were asymptomatic at diagnosis. As for location, in our series, subcutaneous and muscle bleeding were the most frequent (83%), as well as in EACH2 (53%) and in the British study (81%). Hemarthrosis, the critical site that most contributed to major bleeding in our study, occurred in 14% of our patients and only in 4.9% in the European registry and 7% in the British registry. There was no CNS or fatal bleeding, a finding that differs from other series, raising the hypothesis of underrepresentation of severe cases in our sample.

In our study, 11 patients had major bleeding, comprising 31% of the total. In EACH2, this proportion was 66% and in the British group, 27%. The other larger studies did not detail data on hemorrhagic manifestations. Among patients with major bleeding, the median age in our study, 59 years, was lower than the one of the European registry, 74 years; male gender was predominant in both, 64% in HEMORIO and 54% in EACH2; and the idiopathic cause was 100% in our sample, against 51.7% in Europe. Still in this subgroup, our FVIII median was 2.9 IU/dL and the European one was 2 IU/dL, while the median inhibitor was 237.8 UB/mL and 13 UB/mL, respectively.

Most of our patients (74%) received hemostatic treatment, in line with other series: in EACH2 70.5% and 65.8% in the British registry. On the other hand, while we used predominantly aPCC as hemostatic agent, FVIIa use is dominant in the literature. The first had availability in SUS guaranteed by a national program, while the second, in addition to being more expensive,

required a greater bureaucracy to release its use. Porcine FVIII is not available in Brazil. The only patient who required FVIIa after previous use of CCPa had subcutaneous and muscular bleeding and elbow hemarthrosis. His FVIII was undetectable and his initial inhibitor was 2000 UB/mL, the second highest in our sample.

None of our patients had thrombosis with the use of a hemostatic agent. Thrombotic events are rare, but described in other studies.

There was no fatal hemorrhage in our series, a different finding from the other groups, possibly due to the fact that the most severe patients died before being referred to our treating center.

All our patients received immunosuppressive therapy, as in the German group. In EACH2 and the British registry, 95% receive IST. The two treatments of choice were corticosteroids in monotherapy, followed by association with a cytotoxic agent. While oral prednisone was used in 71% of our cases, this treatment corresponded to 56% for the European group. Regarding the combination of prednisone and cyclophosphamide, the percentages are close despite the sample difference: 20% and 27% respectively.

Of the 11 patients who required a second line IST, 9 (82%) were treated with oral corticosteroids alone. The EACH2 study showed a higher complete response rate with combination therapy over monotherapy (85% vs. 58%). There was no difference, however, in the studies of the Spanish and British groups, despite recording a smaller number of patients.

Among the adverse effects of TIS, diabetes mellitus occurred in 14% in our study and in 7% in the European study. Regarding infection, this complication occurred in 9% and 12.8% of cases, respectively.

With regard to remission, only six patients (17%) did not achieve complete response, and among these, 83% had an inhibitor titer greater than 20 BU and 66% had FVIII levels less than 1%.

Acquired hemophilia A is a rare and heterogeneous disease. In our study, the majority of patients who did not achieve remission had a high inhibitor titer and a low FVIII level, suggesting potential prognostic value for these initial screening tests.

Laboratory characteristics should not, however, be the only guide to more intense immunosuppressive therapy due to the increased risk of mortality, especially in older patients and patients with comorbidities. Therefore, the evaluation of prognostic factors should be continuously encouraged in future studies so that we can increasingly have more effective and less toxic treatments.

6- References

1. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology, et al. "Diagnosis and Management of Acquired Coagulation Inhibitor A Guideline from UKHCDO". *British Journal of Haematology*, vol. 162, n6, setembro de 2013, p. 758-73.
2. Árokszálási, Anita, et al. "A Decade-Long Clinical Experience on the Prophylactic Use of Activated Prothrombin Complex Concentrate in Acquired Haemophilia A: A Case Series from a Tertiary Care Centre". *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, fevereiro de 2018, p. 1.
3. Batty, Paul, et al. "Pre-Analytical Heat Treatment and a FVIII ELISA Improve Factor VIII Antibody Detection in Acquired Haemophilia A". *British Journal of Haematology*, vol. 166, n6, setembro de 2014, p. 953-56.
4. Baudo, F., T. Caimi, et al. "Diagnosis and Treatment of Acquired Haemophilia: ACQUIRED HAEMOPHILIA, DIAGNOSIS AND TREATMENT". *Haemophilia*, vol. 16, n102, maio de 2010, p. 102-06.
5. Baudo, F., P. Collins, et al. "Management of Bleeding in Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry". *Blood*, vol. 120, n 1, julho de 2012, p. 39-46.
6. Borg, J. Y., et al. "Outcome of Acquired Haemophilia in France: The Prospective SACHA (Surveillance Des Auto AntiCorps Au Cours de l'Hémophilie Acquisée) Registry". *Haemophilia*, vol. 19, n4, julho de 2013, p. 564-70.
7. Charlebois, Janie, et al. "Management of Acquired Hemophilia A: Review of Current Evidence". *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 57, n6, dezembro de 2018, p. 717-20.
8. Collins P., et al. "Immunosuppression for Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)". *Blood*, vol. 120, n1, julho de 2012, p. 47-55.

9. Collins, P. W., et al. "Acquired Hemophilia A in the United Kingdom: A 2-Year National Surveillance Study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation". *Blood*, vol. 109, n5, março de 2007, p. 1870–77.
10. Coppola, Antonio, et al. "Acquired Inhibitors of Coagulation Factors: Part I—Acquired Hemophilia A". *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 38, n05, julho de 2012, p. 433–46.
11. Delgado, Julio, et al. "Acquired Haemophilia: Review and Meta- Analysis Focused on Therapy and Prognostic Factors". *British Journal of Haematology*, vol. 121, n1, abril de 2003, p. 21–35.
12. Favalaro, E. J., et al. "Laboratory Testing for Factor Inhibitors". *Haemophilia*, vol. 20, maio de 2014, p. 94–98.
13. Horowitz, Herbert I., e Mitsu M. Fujimoto. "Acquired Hemophilia Due to a Circulating Anticoagulant". *The American Journal of Medicine*, vol. 33, n4, outubro de 1962, p. 501–09.
14. Kessler, Craig M., et al. "Assessment of Acquired Hemophilia Patient Demographics in the United States: The Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry". *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, vol. 27, n7, outubro de 2016, p. 761– 69.
15. Kessler, Craig M., e Paul Knöbl. "Acquired Haemophilia: An Overview for Clinical Practice". *European Journal of Haematology*, vol. 95, dezembro de 2015, p. 36–44.
16. Knoebl, P., et al. "Demographic and Clinical Data in Acquired Hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2): Demographics of Acquired Hemophilia A". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 10, n4, abril de 2012, p. 622–31.
17. Kruse-Jarres, Rebecca, et al. "Acquired Hemophilia A: Updated Review of Evidence and Treatment Guidance: KRUSE-JARRES et Al." *American Journal of Hematology*, vol. 92, n7, julho de 2017, p. 695–705.
18. Napolitano, M., et al. "Acquired Haemophilia in Cancer: A Systematic and Critical Literature Review". *Haemophilia*, vol. 24, n1, janeiro de 2018, p. 43–56.
19. Ogawa, Yoshiyuki, et al. "Clinical Characteristics and Outcomes of Acquired Hemophilia A: Experience at a Single Center in Japan". *International Journal of Hematology*, vol. 106, n1, julho de 2017, p. 82–89.
20. Reding, M. T. "Immunological Aspects of Inhibitor Development". *Haemophilia*, vol. 12, n6, dezembro de 2006, p. 30–36.
21. Sakurai, Yoshihiko, e Tomohiro Takeda. "Acquired Hemophilia A: A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder". *Journal of Immunology Research*, vol. 2014, 2014, p. 1–10.
22. Schulman, S., e C. Kearon. "Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of Antihemostatic Medicinal Products in Non-surgical Patients". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 3, n 4, abril de 2005, pp. 692–94.
23. Tiede, A., et al. "Anti-Factor VIII IgA as a Potential Marker of Poor Prognosis in Acquired Hemophilia A: Results from the GTH-AH 01/2010 Study". *Blood*, vol. 127, n19, maio de 2016, p. 2289–97.
24. Tiede, Andreas, et al. "International Recommendations on the Diagnosis and Treatment of Acquired Hemophilia A". *Haematologica*, vol. 105, n.07, julho de 2020, pp. 1791–801.
25. Tiede, Andreas, et al. "Laboratory Diagnosis of Acquired Hemophilia A: Limitations, Consequences, and Challenges". *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 40, n07, outubro de 2014, p. 803–11.
26. Tiede, et al. "Prognostic Factors for Remission of and Survival in Acquired Hemophilia A (AHA): Results from the GTH-AH 01/2010 Study". *Blood*, vol. 125, no 7, fevereiro de 2015, p. 1091–97.
27. Yang, Yanhui, et al. "Acquired Hemophilia A: Retrospective Analysis of 49 Cases From a Single Chinese Hemophilia Center". *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 21, n1, janeiro de 2015, p. 35–40.
28. Zdziarska, Joanna, e Jacek Musiał. "Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder". *Polish Archives of Internal Medicine*, vol. 124, n4, março de 2014, p. 200–06.

Table 1. Patients' characteristics at diagnosis

| | |
|--------------------------------------|------------------|
| Patients, n (%) | 35 (100) |
| Median age | 58 (7-81) |
| Male/female sex | 17/18 (49/51) |
| Comorbidity/underline cause | |
| Idiopathic | 29 (83) |
| Autoimmune | 3 (8) |
| <i>Rheumatoid arthritis</i> | 2 (5) |
| <i>Sjogren syndrome</i> | 1 (3) |
| Neoplasm | 2 (6) |
| <i>Prostate cancer</i> | 1 (3) |
| <i>Rectal cancer</i> | 1 (3) |
| Puerperium | 1 (3) |
| Median inhibitor titer, BU/mL | 123,0 (1,1-2561) |
| ≤ 20 BU/mL | 12 (34) |
| > 20 BU/mL | 23 (66) |
| Median FVIII activity, UI/dL | 0,0 (0-30,1) |
| < 1 IU/dL | 20 (57) |
| ≥ 1IU/dL | 15 (43) |