

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

1.	 <p><b>Redefining Strategies for the Management of Hemophilia: Examining the Clinical Potential of Rebalancing Therapies</b></p>	<p><i>[Guy Young, Médico]</i></p> <p>Olá, o meu nome é Guy Young e tenho o prazer de vos apresentar este programa intitulado "Redefinir estratégias para a gestão da hemofilia: examinar o potencial clínico dos agentes de reequilíbrio."</p>
2.	 <p><b>Improving Quality of Life for People Living with Hemophilia: Strategies to Stratify Joint Damage Risk and Allow Increased Participation in Physical Activity</b></p>	<p>Esta é a segunda de uma atividade de duas partes. Esta parte denomina-se "Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física."</p>
3.	 <p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Guy Young, MD (Course Director)</b> Director, Hemostasis and Thrombosis Program Professor of Pediatrics Keck School of Medicine of USC Children's Hospital Los Angeles Los Angeles, CA</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Allison P. Wheeler, MD, MSCI</b> Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Roberta Gualtierotti, MD, PhD</b> Associate Professor of Internal Medicine at Università degli Studi di Milano, Italy Medical Director of Internal Medicine Hemostasis and Thrombosis and Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center Fondazione "IRCCS" Cà' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy</p> </div> </div>	<p>Bem, já me apresentei. A Professora Allison Wheeler junta-se a mim nesta atividade. Allison é professora associada de patologia, microbiologia e imunologia e professora associada de pediatria no Vanderbilt University Medical Center. Também de junta a nós a Professora Roberta Gualtierotti. A Dra. Gualtierotti é professora associada de medicina interna na Universidade de Milão e também trabalha no Centro de Hemofilia e Trombose Angelo Bianchi Bonomi em Milão, Itália.</p>
4.	 <p><b>Addressing Arthropathy and Improving Abilities to Participate in Physical Activity</b></p> <p><b>Allison P. Wheeler, MD, MSCI</b> Associate Professor of Pathology, Microbiology and Immunology Associate Professor in Pediatrics Vanderbilt University Medical Center Nashville, TN</p>	<p>Assim, primeiro a Dra. Wheeler. Fique à vontade. E vai disponibilizar-nos informações sobre como lidar com a artropatia e melhorar as capacidades para participar na atividade física.</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></p> <p>Obrigada, Dr. Young. Então, vamos dedicar agora algum tempo a abordar a artropatia e a</p>

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 1 de 44

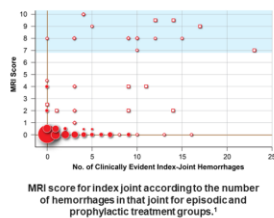
Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>melhorar as capacidades de participação na atividade física dos nossos doentes com hemofilia.</p>
<p>5.</p>	<p><b>Patient Outcomes and Response to Innovation</b></p>  <p><small>Skinner MW, et al. Hemophilia. 2020;26:17-24. Sinastava A, et al. Hemophilia. 2020;26(suppl 6):1-108.</small></p>	<p>Então, acabei por gostar muito desta imagem (que saiu de um artigo em 2020 da autoria de Mark Skinner), que analisa os doentes com hemofilia e a forma como podemos pensar nos seus cuidados, tanto no contexto da equidade na saúde como da cura funcional. Assim, à medida que a nossa capacidade de proteger os nossos doentes com hemofilia de hemorragias e, consequentemente, de proteger as suas articulações e músculos de danos sustentados melhorou, conseguimos realmente passar de uma mera perspetiva de sobrevivência e prevenção de morte prematura ou de melhoria da saúde das articulações, até ao ponto em que os doentes são capazes de participar na vida quotidiana e melhorar a sua qualidade de vida para subir as escadas, até ao ponto em que os nossos doentes com hemofilia podem participar no seu trabalho, na sua carreira, na sua vida familiar com restrições mínimas. Podem participar em várias atividades físicas em que, há alguns anos, provavelmente nunca pensámos que pudessem participar e otimizar realmente a sua saúde e bem-estar, à medida que chegamos ao ponto em que os medicamentos que temos para os nossos doentes podem atingir o nível de hemostasia normalizada ou normal. Por isso, adoro o otimismo desta imagem e adoro o que ela representa para os nossos doentes e as possibilidades. Assim, com isto em mente, vamos falar um pouco sobre onde temos estado e o que sabemos e para onde vamos.</p>

6.

### Poor Correlation Between Arthropathy and Bleeding Rates

- Arthropathy is detected even in patients with few or no apparent bleeds<sup>1-5</sup>
- In patients with established joint damage, joint deterioration often progresses even if few or no further joint bleeds occur<sup>6</sup>
- These findings indicate that patients may have unrecognized bleeding episodes, which could contribute to the development of hemophilic arthropathy



MRI: magnetic resonance imaging.  
1. Image reproduced for educational purposes only from: Manco-Johnson MJ, et al. *Br J Haem*. 2007;107:535-544. 2. Oliveri M, et al. *Hemophilia*. 2012;18:369-374. 3. Krahl J, et al. *J Thromb Haemost*. 2012;12:2494-2502. 4. Di Mase M, et al. *Hemophilia*. 2013;19:e157-e173. 5. Sinastava A, et al. *Hemophilia*. 2020;26(suppl 6):1-108. 6. Rodriguez-Mechan EC, et al. *Hemophilia*. 2011;17(suppl 2):1-23.

Uma coisa que sabemos é que existe uma correlação muito fraca entre artropatia ou artropatia articular e taxas de hemorragia. Assim, a artropatia é detetada mesmo em doentes que têm poucas ou nenhuma hemorragias. E podem ver na imagem, no lado direito deste ecrã, os dados do artigo principal de Marilyn Manco-Johnson sobre o benefício da profilaxia. E podem ver, na parte horizontal do gráfico, o número de hemorragias clinicamente evidentes na articulação-índice, e que vai de 0 a 25. E depois podem ver no aspeto vertical do gráfico a pontuação da imagem de ressonância magnética (RM). E, embora a maioria dos doentes que não apresentavam hemorragias articulares clinicamente evidentes também tivessem pontuações baixas na RM, pode ver-se que existem doentes sem hemorragias articulares evidentes que tinham pontuações mais elevadas na RM, indicando mais danos. E pode ver-se que existem doentes com 15 a 20 hemorragias articulares que tinham pontuações de RM muito baixas. Assim, esta fraca correlação é algo que sempre vimos e que é realmente importante para demonstrar a nossa falta de compreensão — ou falta de compreensão clara — sobre o que está a acontecer nas articulações dos nossos doentes. Sabemos que existem doentes com lesões articulares estabelecidas e deterioração das articulações que têm um agravamento da sua doença, apesar de não existirem mais hemorragias articulares. E assim, sabemos que há algo a acontecer. Existe algo sub-reconhecido, sejam episódios hemorrágicos ou micro-sangramentos que estão a contribuir para a artropatia hemofílica, que ainda precisamos de compreender melhor.

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI  
Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 3 de 44

## Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

7.	<p><b>Joint Health Is a Contributing Factor to QOL</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ QOL scores in people with hemophilia vary based on multiple different factors: Age, severity of hemophilia, history of long hospitalizations, frequent visits to doctors, and joint health</li><li>▪ QOL is significantly decreased by<ul style="list-style-type: none"><li>— ≥2 target joints</li><li>— Higher frequency of joint pain</li><li>— History of joint surgery</li></ul></li><li>▪ Moderate-to-vigorous physical activity has been documented as decreased in people with hemophilia compared with controls (34.6 min/d vs 65.2 min/d)</li></ul> <p><small>Carroll L, et al. Patient Prefer Adherence 2019;13:941-957; Putz P, et al. Hemophilia 2021;27:e200-e205.</small></p>	<p>Também sabemos que a saúde das articulações é um fator que contribui significativamente para a qualidade de vida. As pontuações de qualidade de vida em pessoas com hemofilia variam com base num número de fatores diferentes, ou num número de componentes diferentes: a sua idade, a gravidade da sua doença, o seu histórico de internamentos hospitalares, a frequência com que vão ao médico e a sua saúde geral das articulações. Mas também observamos alterações significativas, especificamente diminuições na qualidade de vida, quando os doentes têm 2 ou mais articulações alvo, têm uma maior frequência de dor nas articulações ou têm um histórico de cirurgia nas articulações. E o que sabemos é que, à medida que se verifica este aumento dos danos nas articulações e este aumento da dor nas articulações, vai existir uma diminuição da atividade física. E, especificamente, quando olhamos para a atividade física moderada a vigorosa, há uma diminuição desta atividade em doentes com hemofilia em comparação com os controlos. Assim, os doentes com hemofilia apresentam 34,6 minutos por dia de atividade física moderada a vigorosa em comparação com 65,2 minutos entre os doentes do grupo de controlo. Portanto, mais uma vez, com impacto na qualidade de vida e no que os nossos doentes são capazes de fazer.</p> <p>NOTA: Consequências da diminuição da atividade = aumento da gordura corporal média, diminuição da massa muscular dos membros inferiores.</p> <p>A diminuição da atividade é postulada como sendo secundária ao excesso de cautela e à dor.</p>
----	--	---

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>8.</p>	<p><b>Known Variables That Influence Joint Damage</b></p> <p><b>Gene mutations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>F8</i> or <i>F9</i> genes → inversion, deletion, insertion, and nonsense mutations are associated with increased risk for a severe phenotype</li> <li>▪ Genes encoding for homeostatic iron regulator protein (HFE) → increased number of hemarthrosis and number of affected joints</li> <li>▪ Inflammatory and immune genes (<i>NOD2</i>, <i>TLR10</i>, <i>HLA B27</i>) → increased risk of range of motion abnormalities or greater risk of synovitis</li> </ul> <p style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Non-modifiable genetic changes have influences that can alter phenotype</p> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Assim, quais são as variáveis que influenciam os danos nas articulações? Bem, existem coisas em relação às quais não podemos fazer nada. E isso são as mutações genéticas. Assim, os doentes com mutações genéticas mais significativas do fator VIII ou do fator IX: inversões, deleções, inserções e mutações sem sentido que resultam num aumento do fenótipo grave. São coisas que até agora não conseguimos controlar. Também sabemos que existem genes que codificam outros componentes hemostáticos, tais como proteínas reguladoras do ferro e genes inflamatórios e imunitários que vão aumentar o número de acontecimentos de hemartrose que os doentes têm, o número de articulações afetadas que os doentes têm ou as anomalias na amplitude de movimento e, assim, aumentar o risco de sinovite. Assim, de um modo geral, estas alterações genéticas não modificáveis podem alterar os fenótipos dos doentes. Embora não possamos fazer nada em relação a estas mutações genéticas, em que mais podemos pensar?</p> <p>NOTA: Embora não possamos alterar a gravidade da doença ou a genética de um doente, podemos intervir com profilaxia num esforço para minimizar a hemorragia e melhorar a atividade (e, assim, talvez a densidade mineral óssea). →</p>
<p>9.</p>	<p><b>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</b></p> <p><b>Disease severity/factor trough</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Joint bleeding is the hallmark of severe hemophilia, and repeated joint bleeds lead to inflammation and arthropathy in joint(s)</li> <li>▪ Approximately 30% of patients with moderate hemophilia experience clinically significant joint bleeds             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Factor activity of 1%-3% is now considered insufficient to prevent bleeding</li> </ul> </li> <li>▪ Patients with mild hemophilia and those with a single <i>F8</i> gene mutation have a higher rate of arthropathy than the general population</li> </ul> <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med 2021;12:205-220</small></p>	<p>Bem, podemos pensar um pouco mais sobre a gravidade da doença nos nossos doentes e quais são os seus valores mínimos de fator e como podemos otimizar a substituição de fator para minimizar a hemorragia articular. Assim, sendo as hemorragias articulares a marca da hemofilia grave, sabemos que as hemorragias articulares repetidas conduzem à inflamação e artropatia. E sabemos que os doentes com hemofilia vão ter hemorragias articulares significativas, cerca de</p>

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

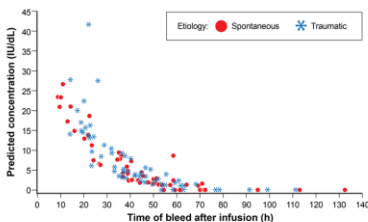
Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 5 de 44

		<p>30 % dos doentes. Costumávamos ter este objetivo de um nível de atividade de 1 % a 3 % como o mínimo para ser a base que procuramos para ajudar a prevenir lesões nas articulações. Mas agora sabemos que isso é provavelmente insuficiente. E sabemos que estes doentes com hemofilia moderada ou ligeira, ou aqueles com uma única mutação do gene do fator VIII, historicamente referidos como portadores, vão ter uma taxa mais elevada de artropatia em comparação com a população em geral.</p>
<p>10.</p>	<p><b>Known Variables That Influence Joint Damage (cont)</b></p> <p><b>Prophylaxis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Starting prophylaxis early (aged 2-3 years) reduces the risk of arthropathy</li> <li>Continuing prophylaxis throughout life and remaining adherent to prophylaxis have been associated with decreased joint changes</li> </ul>  <p><small>Gooding R, et al. J Blood Med. 2021;12:209-220. Image reproduced for educational purposes only from Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544</small></p>	<p>Então, quais são algumas das variáveis conhecidas que influenciam os danos nas articulações e como os podemos evitar? Foi demonstrado que a terapia profilática ajuda a minimizar as hemorragias articulares em doentes com hemofilia. E isto melhora se começarmos a profilaxia numa idade mais jovem e continuarmos a profilaxia ao longo de toda a vida. Assim, a tabela do lado direito deste diapositivo apresenta dados do artigo principal de Marilyn Manco-Johnson em 2007. O lado horizontal da tabela indica a idade de cada doente em anos. Portanto, 1, 2, 3, 4 ou 5. E depois o lado vertical analisa o número médio de hemorragias por mês. Podem ver-se as hemorragias articulares nos doentes em profilaxia a vermelho escuro e outras hemorragias nos doentes em profilaxia a vermelho mais claro. E depois, a azul, hemorragias articulares para doentes em terapia episódica versus outras hemorragias para doentes em terapia episódica em bronze. Conforme analisamos horizontalmente esta tabela, podemos ver que os doentes que estavam a receber profilaxia começaram com menos hemorragias e continuam a ter menos hemorragias na articulação e outras hemorragias quando comparados com os doentes a</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>receberem terapia episódica. E, especificamente, as outras hemorragias para doentes que recebem terapia episódica e as hemorragias articulares estão realmente a aumentar ao longo de cada idade dos grupos de doentes neste estudo. Por isso, mais uma vez, começar a profilaxia cedo e continuá-la, e fazer com que os doentes a cumpram, é algo que melhora a lesão articular.</p>
<p>11.</p>	<div data-bbox="207 590 873 961"> <p><b>Protection From Bleeding</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Initial prophylactic goal of &gt;1% factor activity is inadequate for all patients with hemophilia.</li> <li>WFH defines prophylaxis as regular hemostatic agent use to prevent bleeding and ensure a QOL similar to non-hemophilic individuals.</li> <li>Optimal factor dosing is individual; population PK studies indicate &gt;20% FVIII activity offers greater protection from bleeding.</li> </ul>  <p><small>FVIII: Factor VIII; PK: pharmacokinetics. Hösson M, et al. J Inher Metab. 1992;232:25-32. Image reproduced for educational purposes only from Valentino LA, et al. Hemophilia 2016;22:514-620</small></p> </div>	<p>E quanto à proteção mais geral contra hemorragias e como é que protegemos os nossos doentes contra hemorragias? Como é que pensamos sobre a profilaxia? Portanto, atividade de fator. Mais uma vez, historicamente, superior a 1 % era o objetivo da terapia profilática. E esse era o nosso objetivo. Mas a Federação Mundial de Hemofilia deu esta nova definição de profilaxia: "A administração regular de um agente ou agentes hemostáticos com o objetivo de prevenir hemorragias em doentes com hemofilia, permitindo-lhes ao mesmo tempo levar uma vida ativa e alcançar uma qualidade de vida comparável à dos indivíduos não hemofílicos." Portanto, isto tem muito impacto. Isto diz-nos que queremos realmente que os nossos doentes com hemofilia tenham uma vida semelhante à dos doentes sem hemofilia, e podemos fazê-lo dando-lhes profilaxia. Mas é mais difícil do que se poderia supor. A imagem do lado direito deste diapositivo mostra dados de estudos de farmacocinética populacional que indicaram que, apesar de darmos aos doentes as nossas perfusões e esperarmos que ocorram hemorragias - tanto espontâneas como traumáticas - após as perfusões, as hemorragias estão a ocorrer em doentes muito perto da hora da perfusão - no espaço de 10 horas da perfusão. E podemos ver que, à medida que os doentes apresentam atividades de fator mais</p>

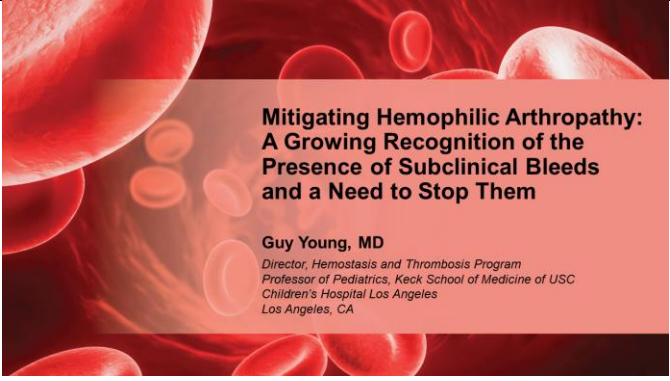
Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>elevadas durante mais tempo, estão melhor, mas continuamos a ver hemorragias nesses momentos anteriores. Assim, o nível exato do fator em que os doentes se encontram, ou o tempo exato em que estiveram em níveis mais elevados, embora útil e um bom objetivo, é algo em que precisamos de pensar mais.</p> <p>NOTA: Como se pode ver na figura, os doentes sofreram hemorragias articulares espontâneas e traumáticas em várias atividades de fator, incluindo hemorragias espontâneas em mais de 10 %.</p>
12.	<p><b>Increased Protection From Bleeding Can Lead to Increased Physical Activity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Providers do make recommendations to increase factor dosing or time factor dosing with higher intensity activities</li> <li>▪ Case series of patients on Fc-fusion proteins allows for individualization of factor dosing to facilitate various sporting activity</li> <li>▪ Patients in Explorer7 clinical trial demonstrated 30 minutes of additional moderate-to-vigorous physical activity per day (12 hours awake) on concizumab compared with pre-concizumab prophylaxis</li> </ul> <p><small>Nagler C, et al. Hemophilia. 2013;19:487-498. Wang M, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27:737-744. Vilarnau Martinez L, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5634-5636.</small></p>	<p>Assim, sabemos que uma maior proteção contra produtos, com ou sem fator, e uma maior proteção contra hemorragias podem levar a um aumento da atividade física. Historicamente, os prestadores têm feito recomendações para aumentar as doses de fator ou a dosagem do fator de tempo para permitir atividades de maior intensidade, tais como administrar doses de fator imediatamente antes de eventos desportivos ou dosear potencialmente em dias consecutivos devido à intensidade dos eventos desportivos. Existem séries de casos que analisam produtos de semivida prolongada. Especificamente, uma que analisa as proteínas de fusão Fc que permitem uma individualização cuidadosa da dosagem do fator, tanto da quantidade como da frequência, para facilitar várias atividades desportivas nas quais talvez não permitíssemos que os doentes com hemofilia participassem no passado. E olhando para o ensaio clínico explorer7, os doentes usaram um rastreador de atividade tanto antes do ensaio como durante um período de observação, bem como durante o ensaio durante várias semanas, e os doentes demonstraram um aumento da atividade física moderada a vigorosa todos os dias. Especificamente, 30 minutos de atividade</p>



Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>acrescida se as pessoas estivessem acordadas durante, digamos, um dia de 12 horas quando estavam a receber profilaxia com concizumab em comparação com quando estavam a receber profilaxia alternativa na parte do ensaio pré-concizumab.</p> <p>NOTA: A substituição de fatores ideal para a atividade física não está bem definida.</p>
13.	<p><b>Modern Therapy for Patients With Hemophilia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ As prophylactic therapy has been more readily adopted and newer/easier prophylactic options have become available, patients with hemophilia have experienced life-changing benefits             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Bleeding prevention → protection from joint damage and life-threatening bleeding → decrease in missed school/work, increased physical activity, and QOL improvements → normal life expectancy</li> </ul> </li> <li>▪ Increases in physical activity include ADLs as well as sports/physical activity participation</li> <li>▪ Complete understanding of optimal prophylaxis is not fully established</li> </ul>	<p>Assim, ao pensarmos na terapia moderna para doentes com hemofilia, temos de pensar na profilaxia como sendo algo que temos de individualizar para cada doente. A terapia profilática tem de ser prontamente adotada. Tem de ser fácil para os doentes se é disso que precisam para poderem participar nas atividades que desejam e têm de poder escolher a sua profilaxia com base nas experiências de vida que estão a ter. Assim, quando pensamos primeiro em prevenir a hemorragia, depois passamos à proteção das articulações de danos e de acontecimentos potencialmente fatais. Vamos diminuir a quantidade de ausências da escola e do trabalho. Vamos permitir um aumento da atividade física e melhorias na qualidade de vida, e depois vamos passar para uma esperança de vida mais normal à medida que cada uma das nossas opções profiláticas for melhorando e individualizada para os doentes. O aumento da atividade física pode incluir atividades da vida diária, bem como a participação em desportos ou atividades físicas dependendo do doente, dos seus objetivos e de outros limites que tenha na sua vida. E precisamos realmente de otimizar a nossa compreensão de cada doente individual e desses objetivos para otimizar a sua profilaxia. Mas ainda não está totalmente estabelecido. E esta profilaxia ideal é algo em que ainda estamos a trabalhar para atingir todos estes objetivos.</p>

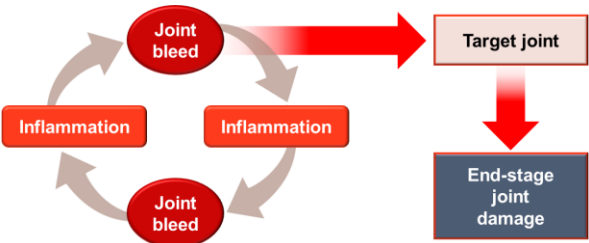
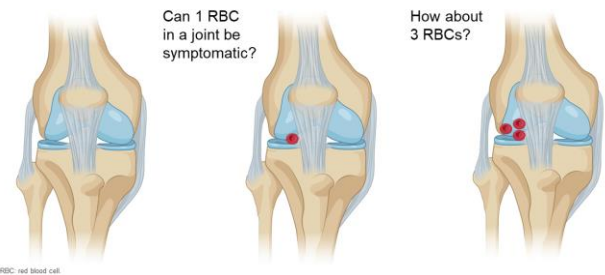
14.	 <p><b>Mitigating Hemophilic Arthropathy: A Growing Recognition of the Presence of Subclinical Bleeds and a Need to Stop Them</b></p> <p><b>Guy Young, MD</b>          Director, Hemostasis and Thrombosis Program          Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine of USC          Children's Hospital Los Angeles          Los Angeles, CA</p>	<p><i>[Guy Young, Médico]</i></p> <p>Bem, obrigado, Allison. Foi uma excelente introdução ao nosso programa. E agora vou começar a partir de aqui e falar sobre hemorragias subclínicas. Então, Mitigar a artropatia hemofílica: um reconhecimento crescente da presença de hemorragias subclínicas e da necessidade de as parar.</p>
15.	<p><b>What Is the Goal of Hemophilia Treatment?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Is it to prevent bleeding?             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Studies of new drugs use bleeds/ABR as the primary endpoint</li> </ul> </li> <li>▪ Is it to maintain healthy joints?             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Sure, this is perhaps more important goal, but...</li> <li>— Not all damaging bleeds are in the joints</li> </ul> </li> </ul> <p><small>ABR: annualized bleeding rate.</small></p>	<p>Qual é o objetivo do tratamento da hemofilia? Poderá pensar-se que é uma pergunta disparatada, mas por vezes ajuda-me a equilibrar o pensamento sobre os meus doentes. É evitar hemorragias? Todos os estudos de novos medicamentos utilizam hemorragias/taxa de hemorragia anualizada (ABR) como o parâmetro primário. Ou será que é manter as articulações saudáveis? É claro que este é um objetivo importante, mas nem todas as hemorragias prejudiciais são nas articulações.</p>
16.	<p><b>What Is the Goal of Hemophilia Treatment? (cont)</b></p> <p><b>My thoughts:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemophilia treatment should be aimed at preventing the permanent sequelae of bleeding in any part of the body             <ul style="list-style-type: none"> <li>— While preventing overt bleeds is a big part of this and is what studies measure, we must be aware that subclinical bleeding can also result in joint damage</li> <li>— We also need to be able to prevent overt and subclinical ICH                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• How often due small brain bleeds occur and are they "damaging"?</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><small>ICH: intracranial hemorrhage.</small></p>	<p>Por isso, penso que o tratamento da hemofilia deve ter como objetivo a prevenção das sequelas permanentes da hemorragia em qualquer parte do corpo. Portanto, é claro que o objetivo da hemofilia é evitar a hemorragia - estava a ser um pouco jocoso. "Provocar o pensamento" é talvez a palavra certa, para vos fazer pensar sobre qual é realmente o objetivo. Por isso, obviamente, queremos que as pessoas com hemofilia vivam uma vida normal, tão normal quanto possível. E assim, estas são as minhas opiniões pessoais sobre qual deveria ser o objetivo do tratamento da hemofilia na prevenção de sequelas permanentes de hemorragias em qualquer parte do corpo. Isto pode ser prevenir a hemorragia intracraniana em bebés que estão em maior risco de a sofrer. Prevenção de hemorragias nas articulações, prevenção de hemorragias musculares, qualquer</p>

		<p>tipo de hemorragia. Agora, o que é importante - embora a prevenção de hemorragias evidentes seja uma grande parte disto, que é o que os estudos medem, certo? Hemorragias que se veem, hemorragias evidentes. Devemos estar cientes de que a hemorragia subclínica também pode resultar em lesões articulares. E é sobre isto que vai incidir a minha sessão. Gostaria ainda de referir que também precisamos de ter a capacidade de prevenir a hemorragia evidente e a hemorragia intracraniana subclínica. Com que frequência ocorrem pequenas hemorragias cerebrais na hemofilia? E são prejudiciais? E penso que existem muito poucas evidências para nos ajudar com isso. Por isso, penso que qualquer objetivo estratégico em matéria de hemofilia tem de ter pelo menos isso em mente.</p>
17.	<p><b>So Why Is ABR the Outcome of Choice?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ It is relatively easy to measure</li> <li>▪ It takes months to years to get meaningful results with subclinical bleeding as an outcome measure</li> </ul>	<p>Então, porque é que a ABR é o resultado de eleição? Bem, é relativamente fácil de medir. E os doentes podem, basicamente, dizer-lhe subjetivamente "Tenho uma hemorragia" ou "Não tenho uma hemorragia" e podem sentir o que são as hemorragias. Assim, a ABR tornou-se o resultado de facto de eleição. Todos nos queixamos disso: "Oh, é demasiado subjetivo" e tudo isso, mas, na verdade, ninguém inventou um melhor. A hemorragia subclínica como um resultado também é importante. No entanto, a hemorragia subclínica como medida de resultado demora meses a anos a obter resultados significativos, e esta é uma das razões pelas quais não pode ser utilizada em ensaios clínicos em que queremos ter resultados em 6 meses, um ano ou 2 anos. Estudos observacionais a mais longo prazo são o que será necessário para compreendermos realmente os efeitos hemorrágicos subclínicos de qualquer tipo de nova estratégia de tratamento.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física


18.	<p><b>Acute Hemarthrosis</b></p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Então, aqui está uma hemartrose aguda. Penso que é bastante óbvio para quem olha para este tipo de hemorragia.</p>
19.	<p><b>Synovitis</b></p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>E esse tipo de hemorragia articular, nesse caso, era uma articulação alvo. Estes são todos meus doentes e imagens ou fotografias que tirei. Se houver hemorragia recorrente na articulação alvo, isso pode levar a sinovite. Como se pode ver aqui, não se trata de hemorragias agudas em nenhum destes doentes. Esses doentes vieram a andar para este workshop, mas têm um joelho inchado e esponjoso. E isso deve-se ao facto de terem sinovite. E claro que, além disso, podem ainda ter uma hemorragia aguda. E têm. Mas, neste caso, o que estão a ver é sinovite.</p>
20.	<p><b>End-Stage Arthropathy</b></p>  <p><small>Images provided courtesy of Guy Young, MD, for educational purposes only.</small></p>	<p>Assim, passamos da hemorragia articular, ou de hemorragia articular atual, para a articulação alvo, e depois esta pode evoluir para sinovite, que acaba por evoluir para artropatia terminal - o que penso ser claramente visível aqui neste jovem, no seu joelho direito, onde não se consegue ver qualquer dos pontos de referência típicos. Conseguem ver a atrofia abaixo do joelho. E este doente esteve essencialmente numa cadeira de rodas até ter feito uma substituição do joelho.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>21.</p>	<p><b>The Classical View of Joint Disease in Hemophilia</b></p> 	<p>Assim, a visão clássica da doença articular na hemofilia é que se tem uma hemorragia articular, que leva à inflamação. Torna a articulação mais propensa a hemorragias, mais inflamação. E entra-se neste círculo vicioso, que acaba por resultar nas imagens que viram anteriormente. Sinovite da articulação alvo, lesões articulares em fase terminal. Assim, sem mais, nem menos.</p>
<p>22.</p>	<p><b>Are All Bleeds Symptomatic?</b></p> <p>Let's do a thought experiment</p>	<p>Agora, todas as hemorragias são sintomáticas? Bem, vamos fazer um exercício mental para tentar responder a essa pergunta.</p>
<p>23.</p>	<p><b>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</b></p> 	<p>Aqui está um desenho de um joelho. E digamos que... Este é o nosso exercício mental. Digamos que 1 glóbulo vermelho entra na articulação. Sei que pode parecer disparatado, mas é por isso que se chama um exercício mental, porque estamos apenas a pensar sobre isso. Acha que um doente sentiria 1 glóbulo vermelho na sua articulação? Não, não há qualquer hipótese. São tão pequenos, que não há maneira de sentir 1. E se forem 3? Será que sentiriam 3 glóbulos vermelhos? E podemos avançar para o próximo nível. E se for 1 µl, 10 µl? E 1 ml? Quero dizer, quanto sangue é necessário na articulação antes de um doente ter uma sensação? Por isso, penso que concordarão comigo que quantidades minúsculas de sangue podem entrar na articulação, o que é realmente uma hemorragia articular. Mas não se sentiria. Bem, é isso que quero dizer com hemorragia subclínica.</p>

<p>24.</p>	<p><b>Are All Bleeds Symptomatic? (cont)</b></p> <p><i>What is the threshold amount of blood that results in a bleed being symptomatic?</i></p>	<p>Então, qual é a quantidade limite de sangue que resulta numa hemorragia sintomática? Não sabemos realmente a resposta.</p>
<p>25.</p>	<p><b>Symptomatic Bleed Threshold</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Different between patients (different pain threshold)</li> <li>▪ Different for each patient over time             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Changes as patient grows from a child to an adult</li> </ul> </li> <li>▪ Different for every joint bleed within each patient</li> <li>▪ Other reasons</li> </ul>	<p>E tenho a certeza que é diferente consoante os doentes. Os doentes têm limiares de dor diferentes. Os doentes têm uma sensibilidade diferente ao facto de estarem, ou não, a sangrar na articulação. Poderá ser diferente para cada doente ao longo do tempo. Sabem, para uma criança de 4 anos versus uma criança de 12 anos versus uma pessoa de 40 anos. Podem sentir as coisas de forma diferente e podem reconhecer a hemorragia mais cedo, ou talvez, depois de lesões articulares suficientes, reconhecerão as hemorragias mais tarde. É muito difícil saber. É diferente para cada hemorragia articular em cada doente. Pode acontecer que uma hemorragia nas articulações não cause sintomas. E depois pode acontecer que a mesma quantidade de sangue entre na articulação e cause sintomas. E pode haver outras razões. Estas são áreas sobre as quais ainda estamos a aprender e esperamos poder aprender mais ao longo dos anos.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>26.</p>	<p><b>How Much Blood Is Needed to Result in a Bleed?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ We don't know</li> <li>▪ This has not been, and with our current technology cannot be, studied</li> </ul>	<p>Então, quanto sangue é necessário para resultar numa hemorragia? Bem, não sabemos. Isto não foi estudado e, com a nossa tecnologia atual, não pode ser estudado.</p>
<p>27.</p>	<p><b>Subclinical Bleeding</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ There is no direct evidence for this, but that would be difficult to prove</li> <li>▪ We do, however, have indirect evidence for the existence of subclinical bleeding</li> </ul>	<p>Não existem evidências diretas de hemorragia subclínica, mas isso seria difícil de provar. Mas temos muitas evidências indiretas da existência de hemorragia subclínica. E é isso que vou partilhar convosco a seguir.</p>
<p>28.</p>	<p><b>Joint Outcome Study</b></p>  <p><i>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</i> ESTABLISHED IN 1812    AUGUST 9, 2007    VOL. 357    NO. 6</p> <p>Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia</p> <p>Marilyn J. Manco-Johnson, M.D., Thomas C. Abshire, M.D., Amy D. Shapiro, M.D., Brenda Riské, M.S., M.B.A., M.P.A., Michele R. Hacker, Sc.D., Ray Kilcoyne, M.D., J. David Ingram, M.D., Michael L. Manco-Johnson, M.D., Sharon Funk, B.Sc., PT., Linda Jacobson, B.S., Leonard A. Valentino, M.D., W. Keith Hoofs, M.D., George R. Buchanan, M.D., Dorina DiMichele, M.D., Michael Reche, M.D., Ph.D., Deborah Brown, M.D., Cindy Lessinger, M.D., Shirley Bleak, M.S.N., Alan Cohen, M.D., Prasad Mathew, M.D., Alison Matsunaga, M.D., Desiree Medeiros, M.D., Diane Nugent, M.D., Gregory A. Thomas, M.D., Alexis A. Thompson, M.D., Kevin McEldromod, M.D., J. Michael Soucie, Ph.D., Harlan Austin, Ph.D., and Bruce L. Evatt, M.D.</p> <p><small>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>Comecemos por este estudo muito famoso. Trata-se do Joint Outcome Study publicado no <i>New England Journal of Medicine</i>. É difícil de acreditar, mas já foi publicado há 17 anos.</p>
<p>29.</p>	<p><b>Joint Outcome Study (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients on prophylaxis from ~1 year of age</li> <li>▪ Joint bleeds collected over time</li> <li>▪ MRI at start and conclusion of the study at ~6 years of age</li> </ul> <p><small>Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.</small></p>	<p>E vamos dar uma olhadela a uma das figuras realmente famosas desse estudo. Assim, o Joint Outcome Study foi onde os doentes foram colocados em profilaxia a partir de cerca de 1 ano de idade. Foram recolhidas hemorragias articulares ao longo do tempo e foi efetuada uma RM no início e na conclusão do estudo, com 1 ano e 6 anos de idade.</p>

30.

### Joint Outcome Study (cont)

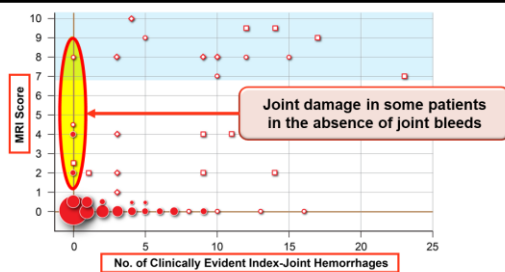


Image used for educational purposes only from Manco-Johnson NU, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544.

Esta é a famosa figura designada como gráfico de bolhas, em que o número de hemorragias clinicamente evidentes na articulação-índice está no eixo x. Por outras palavras, hemorragias clinicamente evidentes — hemorragias evidentes. E no eixo y está a pontuação da RM. Quanto mais elevada for a pontuação, pior é a hemorragia. Por isso, é claro que muitos dos doentes estão em 0-0. Não tiveram hemorragias porque estavam a fazer profilaxia e a sua pontuação na RM é 0. Quanto maior for a bolha, mais doentes estão nessa caixa. Mas quero chamar a vossa atenção para esta caixa [realçada a amarelo]. Aqui temos doentes que tiveram 0 hemorragias. Reparem no eixo x, os doentes tinham 0 hemorragias articulares clinicamente evidentes. E, no entanto, existem, pelo menos, 5 doentes neste grupo que têm resultados anormais na RM. De facto, alguns dos resultados são muito anormais. Veja-se o doente que tem uma pontuação de RM de 8. É semelhante a doentes que tiveram 15 hemorragias articulares evidentes, 10 a 15. Então, o que é que se passa aqui? Como é que alguém pode ter uma pontuação tão fraca na RM e nunca ter tido uma hemorragia nas articulações? Sei que o Dr. Manco-Johnson, o autor deste artigo e responsável deste estudo, considera que se trata de uma representação de evidências indiretas de hemorragia subclínica.

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

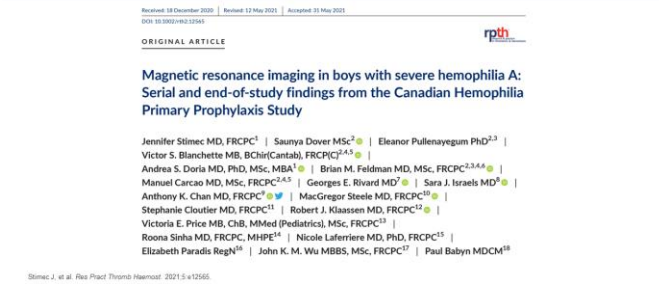
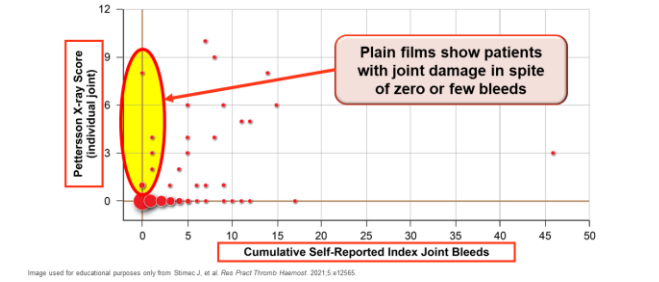
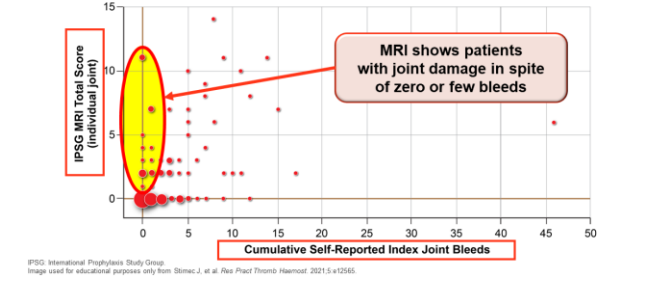
Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 16 de 44



Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>31.</p>	<p><b>Joint Outcome Study (cont)</b></p> 	<p>Então, existem outros estudos que analisaram esta questão de uma forma um pouco diferente.</p>
<p>32.</p>	<p><b>Joint Outcome Study (cont)</b></p> 	<p>E sei que esta representação parece exatamente igual à anterior, mas não é. No eixo x, temos as hemorragias da articulação-índice autodeclaradas cumulativas e o eixo y é a pontuação de raios X. Esta não é pontuação de RM, é a pontuação de raios X. E, mais uma vez, vê-se que tudo se agrupa em 0-0. Ou pessoas que têm muito poucas hemorragias não têm raios X anormais. Mas existem alguns doentes aqui que têm um raio X anormal. Assim, as películas simples podem mostrar danos nas articulações apesar de 0 ou muito poucas hemorragias.</p>
<p>33.</p>	<p><b>Joint Outcome Study (cont)</b></p> 	<p>Mas no mesmo estudo, fizeram também uma RM. Mais uma vez, isto parece-se com o gráfico do Joint Outcome Study, mas este é um estudo canadiano. E mais uma vez, temos esta pontuação total de RM. Acontece que é um sistema de pontuação um pouco diferente, mas, na verdade, isso é irrelevante para a discussão. Mais uma vez, vemos a mesma ideia aqui. Pontuações de RM que são terríveis em alguns destes doentes com 0 ou 1 hemorragia ou talvez até 2 hemorragias. Mas, como vemos, a maioria desta caixa amarela tem 0 ou 1 hemorragia.</p>

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI  
 Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 17 de 44

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

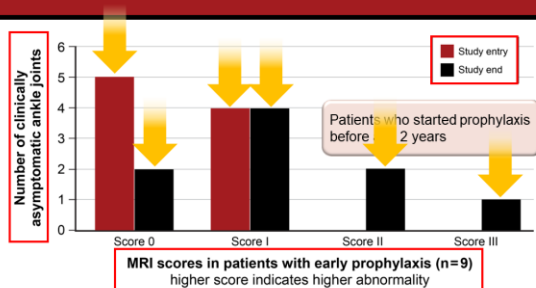
<p>34.</p>	<p><b>Somewhat More Direct Evidence</b></p> <p><b>Haemophilia</b></p> <p><i>Haemophilia</i> (2012), 18, 369-374 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02682.x</p> <p>ORIGINAL ARTICLE <i>Musculoskeletal</i></p> <p>Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis</p> <p>M. OLIVIERI,* K. KURNIK,* T. PFLUGER† and C. BIDLINGMAIER*</p> <p>*Department of Pediatric Hemostaseology, Pediatric Hemophilia Center, Dr. von Hauner's Children's Hospital, University of Munich, Munich, Germany; and †Departments of Radiology and Nuclear Medicine, University of Munich, Munich, Germany</p> <p><small>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;15:369-374</small></p>	<p>Existem mais evidências. Isto é o que eu chamaria de evidência um pouco mais direta. Analisa, intencionalmente, a observação a longo prazo de lesões articulares precoces por RM nas chamadas articulações clinicamente assintomáticas destes doentes. E este é um estudo proveniente da Alemanha.</p>
<p>35.</p>	<p><b>Study Design</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients on prophylaxis who had joint bleed data and serial MRIs performed over a 10-year span</li> </ul> <p><small>Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;15:369-374</small></p>	<p>Assim, neste estudo, os doentes estavam a fazer profilaxia. Recrutaram doentes em profilaxia que dispunham de dados de articulações e de RM em série ao longo de um período de 10 anos. Portanto, isso é muito mais tempo, o dobro da duração do Joint Outcome Study.</p>
<p>36.</p>	<p><b>Study Results</b></p> <p><small>Image adapted for educational purposes only from Olivieri M, et al. <i>Haemophilia</i> 2011;15:369-374</small></p>	<p>E aqui estão os resultados do estudo. É um pouco confuso, por isso deixem-me explicar-vos isto. Temos o número de articulações clinicamente assintomáticas, neste caso, são as articulações do tornozelo. Apenas para ilustração. E aqui temos as pontuações de RM. O sistema de pontuação da RM aqui, novamente, é diferente. E peço desculpa pelo facto de cada um destes estudos utilizar pontuações diferentes; precisamos mesmo de harmonizar isso. Mas, basicamente, a pontuação 0 significa que não existem danos nas articulações. A pontuação 3 significa danos significativos nas articulações e 1 e 2 significam danos entre os dois. Assim, o início do estudo é a cor avermelhada, o fim do estudo é a cor preta. Todos estes doentes estavam a fazer profilaxia. E foram seguidos durante uma mediana de 9 anos. Eis o início do estudo. Podem ver que cerca de metade dos doentes têm uma pontuação de 0, cerca de outra metade têm uma pontuação</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

de 1 e apenas 2 doentes têm uma pontuação de 2 neste tornozelo. Mas no final do estudo, após 9 anos, pode ver-se que menos doentes têm uma pontuação de 0; passou de 11 para 8. E menos doentes têm uma pontuação de 1. E as coisas mudaram - passando a ter mais doentes (o dobro), com uma pontuação de 4 e até 2 doentes com uma pontuação de 3. Portanto, basicamente, a mudança do vermelho para o preto ou da esquerda para a direita, se preferirem, é o agravamento das pontuações da RM em doentes que estiveram todos em profilaxia e não tiveram hemorragias articulares. Certo? A definição aqui é que estes doentes não tiveram hemorragias articulares. Mais uma vez, as pontuações da RM estão a piorar apesar de não haver hemorragias articulares.

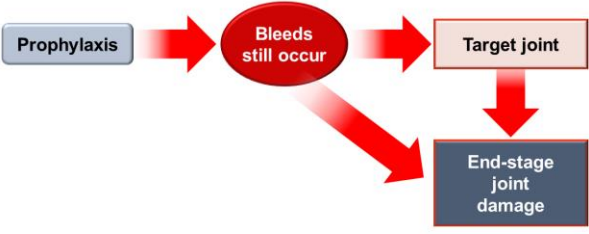
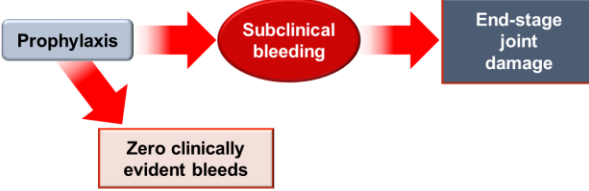
37.

Study Results (cont)



Mais uma vez, analisando o mesmo número de articulações do tornozelo clinicamente sintomáticas, uma forma ligeiramente diferente de analisar os dados e as pontuações da RM. Mais uma vez, trata-se de doentes com profilaxia precoce. Assim, estes doentes iniciaram a profilaxia antes dos 2 anos de idade. Portanto, basicamente, o mesmo número, mas para aqueles que começaram muito cedo na vida, antes dos 2 anos de idade. E, mais uma vez, aqui está o início do estudo e a preto está o fim do estudo. Mais uma vez, vê-se mais doentes a deslocarem-se para a direita, o que significa piores pontuações de RM. Mais uma vez, apesar de não haver hemorragias e de terem iniciado a profilaxia numa idade jovem.



Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>38.</p>	<p><b>Study Conclusion</b></p> <p><i>"Using MRI, it is possible to identify early and subtle joint changes in patients with haemophilia A and B. Early arthropathic changes are apparent even in patients with clinically asymptomatic joints that have not yet experienced a clinically evident bleed and who were receiving adequate prophylaxis."</i></p>	<p>O que é que concluíram destes dados? Afirmaram: "Usando a RM, é possível identificar alterações articulares precoces e subtis em doentes com hemofilia A e B. As alterações artropáticas precoces são aparentes mesmo em doentes com articulações clinicamente assintomáticas que ainda não sofreram uma hemorragia clinicamente evidente e que estavam a receber profilaxia adequada." Certo — as articulações estão a piorar na RM, mas são assintomáticas. Não estão a causar dor ou diminuição da amplitude de movimento e não sangraram em doentes que estão a fazer profilaxia desde tenra idade.</p>
<p>39.</p>	<p><b>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia</b></p>  <pre> graph LR     A[Prophylaxis] --&gt; B((Bleeds still occur))     B --&gt; C[Target joint]     B --&gt; D[End-stage joint damage]     C --&gt; D     </pre>	<p>Assim, se juntarmos tudo isto, eis a minha visão mais moderna da doença articular na hemofilia. Podem estar a fazer profilaxia, como acontece com a maioria dos doentes, mas as hemorragias continuam a ocorrer. E essas hemorragias podem levar a uma articulação alvo, o que conduzirá a lesões articulares em fase terminal como mostrei anteriormente. No entanto, também pode saltar as articulações alvo onde se verificam hemorragias e resultar em lesões articulares em fase terminal.</p>
<p>40.</p>	<p><b>The Modern View of Joint Disease in Hemophilia (cont)</b></p>  <pre> graph LR     A[Prophylaxis] --&gt; B((Subclinical bleeding))     B --&gt; C[End-stage joint damage]     A --&gt; D[Zero clinically evident bleeds]     </pre>	<p>Mas, para além disso, temos de acrescentar esta parte em que, apesar da profilaxia, ocorrem hemorragias subclínicas. E essa hemorragia subclínica pode resultar em lesões articulares em fase terminal, e a profilaxia, mesmo em doentes com 0 hemorragias clinicamente evidentes, pode resultar em lesões articulares em fase terminal.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>41.</p>	<p><b>Data Summary</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Logically, subclinical bleeding must occur</li> <li>▪ Data from long-term studies of patients on prophylaxis using bleed data and imaging strongly suggest that subclinical bleeding resulting in joint damage occurs</li> <li>▪ All these studies were on patients using factor for prophylaxis</li> </ul> <p><i>Why might this occur?</i></p>	<p>Assim, para resumir, logicamente, no meu exercício mental que mostrei anteriormente, tem de ocorrer hemorragia subclínica. Não é possível que todos os doentes sintam cada quantidade de sangue na sua articulação. Dados de estudos a longo prazo de doentes em profilaxia, utilizando dados de hemorragia e imagiologia, sugerem fortemente que ocorre hemorragia subclínica que resulta em lesões articulares, e todos estes estudos foram em doentes que utilizavam fator para profilaxia.</p>
<p>42.</p>	<p><b>What Can We Do?</b></p> <p><b>Aiming for zero bleeds has been a goal of hemophilia treatment, however...</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zero clinical bleeds is not enough to prevent arthropathy</li> <li>▪ Eliminating subclinical bleeding should be a goal of prophylaxis</li> <li>▪ Taking data from mild hemophilia, we know that levels &gt;5% or certainly 15% are likely to prevent subclinical bleeding</li> <li>▪ Future therapies should be aimed at preventing both clinical and subclinical bleeding</li> </ul>	<p>Então, porque é que isto pode acontecer? Bem, o objetivo de ter 0 hemorragias tem sido um objetivo do tratamento da hemofilia. No entanto, 0 hemorragias clínicas não são suficientes para prevenir a artropatia, voltando àquela ABR. ABR de 0, bem, é ótimo. Queremos definitivamente uma ABR de 0, mas isso provavelmente não é suficiente para evitar a artropatia. Precisamos realmente de pensar em eliminar a hemorragia subclínica como o objetivo da profilaxia. E pela recolha de dados da hemofilia ligeira, sabemos que níveis acima de 5 %, e certamente acima de 15 %, são suscetíveis de prevenir hemorragias subclínicas. São muito poucos os doentes com hemofilia ligeira superior a 15 % que acabam por sofrer danos permanentes nas articulações. Portanto, isso sugere que provavelmente existe um limiar algures por aí onde a hemorragia subclínica não acontece. Por conseguinte, a terapia futura deve ser destinada a prevenir hemorragias clínicas e subclínicas.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>43.</p>		<p>E assim com isto, vou passar a palavra à Professora Roberta Gualtierotti. Apresentei-a há pouco. E ela vai levar a discussão para a avaliação prática da saúde das articulações e previsão/mitigação da progressão. Por isso, Professora Gualtierotti, tem a palavra.</p> <p><b>[Roberta Gualtierotti, Médica, PhD]</b></p> <p>Obrigada, Dr. Young.</p>
<p>44.</p>		<p>Portanto, sabemos que a etiopatogenia da artropatia hemofílica depende de hemorragias articulares recorrentes e que, mesmo uma única hemorragia articular, pode levar a lesões articulares irreversíveis. E os doentes com hemofilia apresentam hemorragias espontâneas nos músculos e nas articulações, mesmo apesar do tratamento adequado. A hemorragia repetida da articulação resulta em artropatia hemofílica, que se caracteriza por dor crônica, redução da amplitude de movimento, diminuição da função e, eventualmente, incapacidade. Existem diferentes fatores que podem influenciar a progressão da artropatia crônica: gravidade da doença, mutação, idade no início da profilaxia e adesão ou persistência na profilaxia. Nos últimos anos, a melhoria da disponibilidade e da eficácia do tratamento e a compreensão dos mecanismos subjacentes que conduzem à artropatia hemofílica crônica permitiram-nos compreender a importância da profilaxia em detrimento de um regime a pedido e a importância do reconhecimento precoce da sinovite como indicador de hemorragia clinicamente evidente ou subclínica.</p> <p>NOTA: Ao longo dos últimos anos, a melhoria da disponibilidade do tratamento e a compreensão dos mecanismos subjacentes que conduzem à artropatia hemofílica permitiram-nos compreender a importância 1) da profilaxia</p>

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 22 de 44

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>em detrimento de um regime a pedido e 2) do reconhecimento precoce da sinovite como indicador de hemorragia clinicamente evidente ou subclínica.</p>
<p>45.</p>	<p><b>Rationale for Joint Health Monitoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients treated with FVIII prophylaxis &gt;1% trough levels may still experience subclinical joint damage →3%-5% FVIII trough levels recommended</li> <li>FVIII up to 15% may not be enough to prevent arthropathy (lifestyle, joint status, etc) →Need for personalization</li> </ul> <p><small>Image reproduced for educational purposes only from Mancini-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-541. Pagnoni P, et al. Haemophilia. 2020;16(2):205-2049. van Uijl BSA, et al. Haemophilia. 2011;17:41-44. Storchel JG, et al. Blood Adv. 2018;16(2):2144.</small></p>	<p>Apesar destas melhorias e destes reconhecimentos, os doentes tratados com a profilaxia do fator VIII, com níveis mínimos de cerca de 1 %, continuam a apresentar lesões articulares subclínicas. É por isso que as recomendações atuais apontam para um nível mínimo de fator VIII de 3 % a 5 %, as recomendações internacionais. E ainda, o fator VIII até 15 % pode não ser suficiente para prevenir a artropatia, como recentemente demonstrado por vários grupos. É por isso que precisamos realmente de personalizar o regime de profilaxia.</p> <p>NOTA: No entanto, muitos grupos demonstraram a importância de níveis mínimos mais elevados, o que leva à necessidade de uma abordagem personalizada baseada nas características do doente.</p>
<p>46.</p>	<p><b>Minimum FVIII Levels to Prevent Joint Bleeding in Mild Hemophilia A</b></p> <p><small>Agosti P, et al. Blood Adv. 2023;7:7209-7215.</small></p>	<p>Além disso, o nosso grupo confirmou recentemente este resultado e descobriu que o nível mínimo de fator VIII necessário para evitar hemorragias articulares ao longo da vida e hemorragias articulares espontâneas é de cerca de 17 %.</p> <p>NOTA: O nosso grupo confirmou recentemente estes resultados: é necessário um nível mínimo de fator VIII de aproximadamente 17 % para evitar hemorragias espontâneas.</p>

Guy Young, Médico


Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 23 de 44

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>47.</p>	<p><b>Imaging Modalities to Assess Arthropathy</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MRI</th> <th>Musculoskeletal Ultrasound</th> <th>X-ray</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gold standard for early detection of joint changes</li> <li>High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements</li> <li>Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Economical, readily available, non-invasive, no sedation required</li> <li>High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations</li> <li>Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection</li> <li>Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues</li> <li>Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rodriguez-Merchan EC, et al. Hemophilia. 2011;17(suppl 2):1-23. von Drygalski A, et al. J Ultrasound Med. 2016;37:1945-1958. Cuervo-Barrero R, et al. J Blood Med. 2022;13:589-601</small></p>	MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gold standard for early detection of joint changes</li> <li>High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements</li> <li>Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Economical, readily available, non-invasive, no sedation required</li> <li>High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations</li> <li>Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection</li> <li>Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues</li> <li>Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia</li> </ul>	<p>Disponemos de várias técnicas de imagiologia. Em comparação com a RM e os raios X mais tradicionais, a ecografia musculoesquelética tem várias vantagens. Permite a avaliação de vários locais. É sensível na deteção de lesões nos tecidos moles. Possui uma elevada sensibilidade na deteção de concentrações sanguíneas intra-articulares baixas e não necessita de sedação nas crianças. Não é invasiva, é económica e mostrou uma boa correlação com a RM para danos na cartilagem e alterações ósseas graduais.</p>
MRI	Musculoskeletal Ultrasound	X-ray						
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gold standard for early detection of joint changes</li> <li>High spatial resolution; ability to distinguish between different intra-articular elements</li> <li>Drawbacks: Limited accessibility, complexity, need for sedation in children, lack of standardized assessment criteria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Economical, readily available, non-invasive, no sedation required</li> <li>High sensitivity in detecting low intra-articular blood concentrations</li> <li>Good correlation with MRI for cartilage damage and gradual bone changes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Least sensitive; not recommended for early arthropathy detection</li> <li>Low correlation with MRI; underestimates the degree of joint pathology in soft tissues</li> <li>Main utility is in evaluating advanced joint pathology in adult patients with hemophilia</li> </ul>						
<p>48.</p>	<p><b>Musculoskeletal Ultrasound</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient perception of bleeding and physical examination are inaccurate in &gt;50% of cases in identifying bleeding in painful joints</li> <li>Musculoskeletal ultrasound is a non-invasive and easily accessible diagnostic tool for joint health assessment</li> <li>Differently from MRI, it can be performed in multiple joints and in children without sedation; useful for long-term follow-up</li> </ul>  <p><small>Images courtesy of CETABS. Dr. Gualtierotti's personal experience. Balasar H, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5:e12531. Martini C, et al. Thromb Haemost. 2013;109:1170-1179. Volland LM, et al. J Ultrasound Med. 2019;38:1569-1581</small></p>	<p>Porque é que é importante implementar a ecografia musculoesquelética na avaliação de doentes com hemofilia no nosso centro? Porque temos evidências de que a perceção de hemorragia por parte do doente, e também o exame físico efetuado pelo médico, são imprecisos em mais de 50 % dos casos na identificação de acontecimentos hemorrágicos em articulações dolorosas. A ecografia musculoesquelética é uma técnica de imagiologia não invasiva e económica que permite avaliar a saúde das articulações. Não apenas para a monitorização de lesões crónicas, mas também como forma de avaliar os doentes no local de tratamento sempre que estes se dirigem ao centro com uma articulação dolorosa.</p> <p>Uma vantagem é o facto de podermos realizar ecografias musculoesqueléticas em várias articulações ao mesmo tempo e não há necessidade de sedação nas crianças. E estão prontamente disponíveis no centro.</p>						



49.

## Synovitis

### Synovitis

- Presence of a hypoechoic SH, regardless of the presence of effusion or any grade of Doppler signal

### SH

- Abnormal hypoechoic synovial tissue within the capsule
- Not displaceable and poorly compressible
- May exhibit Doppler signals



SH: synovial hypertrophy. Images courtesy of CETARR. Dr. Gualtierotti's personal experience. Blythe GA, et al. J Rheumatol. 2019;46:361-369

O que podemos estudar com a ecografia musculoesquelética? Podemos estudar a presença de sinovite, que é uma reação a um estímulo nocivo como o ferro. Apresenta-se como uma hipertrofia sinovial hipoecogénica com ou sem derrame ou qualquer grau de sinal Doppler. Esta é uma definição normalizada no domínio reumatológico. E a hipertrofia sinovial é um tecido sinovial hipoecogénico anormal dentro da cápsula que não é deslocável e é pouco compressível e pode apresentar sinais Doppler. E isto é muito importante: precisamos de compreender melhor o significado clínico de um sinal de Power Doppler sempre que o encontrarmos nos nossos doentes com hemofilia.

No lado direito do diapositivo, podem ver um vídeo que mostra este sinal de Doppler na articulação de um doente com hemofilia grave que apresenta uma articulação dolorosa, e deve ser realizado um importante diagnóstico diferencial em relação a hemorragia articular, a hemartrose.

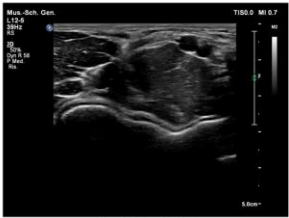
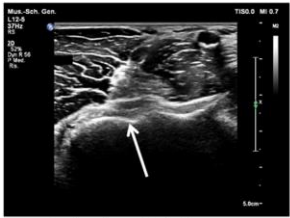
NOTA: Definições da Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) de lesões elementares em ecografias para reumatologia.

A sinovite é a reação da membrana sinovial a um estímulo nocivo, neste caso, hemorragias repetidas e ferro no interior da articulação.


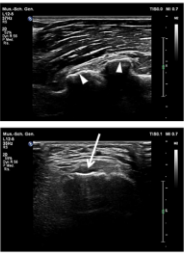
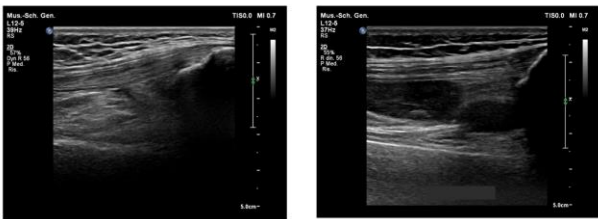
A inflamação leva a uma hiperplasia sinovial com vascularização proeminente.

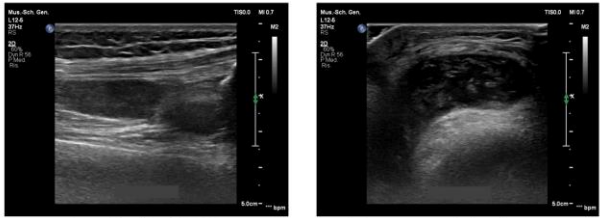
Podemos ir além do conceito de que pode haver derrame de sangue, mas não deve haver sangue dentro das articulações.

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

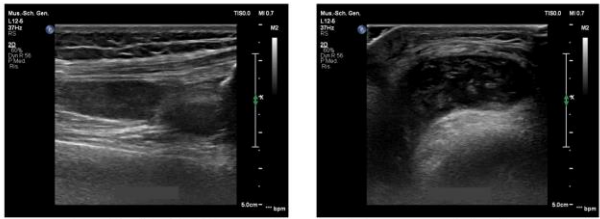
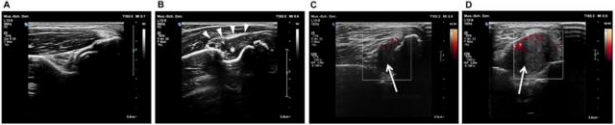

<p>50.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Ultrasound Features of Synovitis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Synovitis</th> <th>SH (grayscale)</th> <th>Doppler (PD)</th> <th>Combined Score (grayscale SH + PD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 0 (normal)</td> <td>No SH independently of the presence of effusion</td> <td>No Doppler signal</td> <td>No SH and no PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 1 (minimal)</td> <td>Minimal hypoechoic SH<sup>†</sup> up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx</td> <td>Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots</td> <td>Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 (moderate)</td> <td>Moderate hypoechoic SH<sup>†</sup> extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat</td> <td>&gt;Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background</td> <td>Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 (severe)</td> <td>Severe hypoechoic SH<sup>†</sup> with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)</td> <td>&gt;Grade 2 (&gt;50% of the total grayscale background)</td> <td>Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal</td> </tr> </tbody> </table> <p>         • PD signal could be used to identify acute synovitis          • PD signal is not sensitive for SH     </p> <p><small>         †EULAR-OMERACT combined score †independent of the presence of effusion          EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology; PD: power Doppler          Teresi L, et al. RMD Open 2017;3:e00427. © 2017 MRB, et al. J Clin Med. 2017;6:77. Zhang N, et al. Insights Imaging. 2021;12:132     </small></p>	Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)	Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal	Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH <sup>†</sup> up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal	Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH <sup>†</sup> extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal	Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH <sup>†</sup> with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal	<p>A Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) e a OMERACT, que são sociedades científicas de reumatologia, definiram diferentes graus de sinovite com base na escala de cinzentos e na presença de sinal de Power Doppler. E em hematologia, no estudo da artropatia hemofílica, ainda precisamos de uniformizar estas definições e compreender o significado diferente de sinovite com ou sem sinal de Power Doppler. Assim, a ausência de um sinal de Power Doppler não significa necessariamente que não exista sinovite.</p> <p>NOTA: Pontuação EULAR-OMERACT baseada no sistema de escala de cinzentos/Power Doppler.</p>
Synovitis	SH (grayscale)	Doppler (PD)	Combined Score (grayscale SH + PD)																			
Grade 0 (normal)	No SH independently of the presence of effusion	No Doppler signal	No SH and no PD signal																			
Grade 1 (minimal)	Minimal hypoechoic SH <sup>†</sup> up to the level of the horizontal line connecting bone surfaces between the metacarpal head and the proximal phalanx	Up to 3 single Doppler spots or up to 1 confluent spot and 2 single spots or up to 2 confluent spots	Grade 1 hypoechoic SH and sgrade 1 PD signal																			
Grade 2 (moderate)	Moderate hypoechoic SH <sup>†</sup> extending beyond joint line but with the upper surface concave (curved downward) or hypertrophy extending beyond the joint line but with the upper surface flat	>Grade 1 but ≤50% Doppler signals in the total grayscale background	Grade 2 hypoechoic SH and sgrade 2 PD signal or grade 1 SH and a grade 2 PD signal																			
Grade 3 (severe)	Severe hypoechoic SH <sup>†</sup> with or without effusion extending beyond the joint line but with the upper surface convex (curved upward)	>Grade 2 (>50% of the total grayscale background)	Grade 3 hypoechoic SH and sgrade 3 PD signal or grade 1 or 2 SH and a grade 3 PD signal																			
<p>51.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Osteochondral Damage</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Healthy joint</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Osteochondral damage</p> </div> </div> <p><small>Images courtesy of CETABB, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Com a ecografia musculoesquelética, podemos também detetar a presença de lesões osteocondrais. E no lado esquerdo do diapositivo, pode ver-se uma articulação saudável com a presença de uma banda anecogénica de espessura uniforme sobre o osso subcondral, que aparece hiperecogénico e liso e regular. No lado direito do diapositivo, podem ver que este aspeto é diferente. A espessura hipocogénica perdeu-se e existe alguma irregularidade no osso subcondral. Assim, embora as ecografias não possam investigar as partes mais profundas da articulação, a posição do ferro é omnipresente. Assim, induz modificações em locais facilmente acessíveis que podem ser estudados e que são um indicador da situação geral de lesões no interior da articulação.</p> <p>NOTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Os depósitos de ferro, que podem ser omnipresentes na cavidade articular,</li> </ul>																				

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>induzem modificações desde o primeiro episódio hemorrágico</p> <p>➤ Presença de uma banda anecogénica de espessura uniforme sobre o osso subcondral, que aparece hiperecogénica e lisa</p>																				
52.	<p><b>Osteochondral Damage (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Variable degree of loss of thickness of the cartilage</li> <li>Variable degree of irregularity of subchondral bone</li> <li>Anterior aspect of the distal humeral epiphysis, femoral trochlea, and anterior aspect of the talar dome</li> </ul>  <p><small>Image for educational purposes only. Hosaki MJ, et al. Rheumatology (Oxford). 2003;42:784-790. Manco-Johnson MJ, et al. N Engl J Med. 2007;357:535-544. von Drygalski A, et al. Hemophilia. 2011;27:e298-e301. Martinoli C, et al. Thromb Haemostas. 2013;109:1170-1175.</small></p>	<p>Além disso, no caso de lesões osteocondrais, foi descrito um grau variável de perda de espessura da cartilagem e irregularidade do osso subcondral nas pontuações de ecografias atualmente utilizadas para a artropatia hemofílica. Os locais utilizados para procurar estas alterações são o aspeto anterior da epífise distal do úmero no cotovelo, a tróclea femoral no joelho e o aspeto anterior da cúpula talar no tornozelo.</p>																				
53.	<p><b>Osteochondral Damage (cont)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Cartilage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving &lt;25% of the target surface*</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least &lt;math&gt;\leq 50\%&lt;/math&gt; of the target surface*</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving &gt;50% of the target surface*</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Bone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0. Normal</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>  <p><small>* Note: 0: Normal; anterior aspect of the distal humeral epiphysis; knee; femoral trochlea; Antio; anterior aspect of the talar dome. Martinoli C, et al. Thromb Haemostas. 2013;109:1170-1175. Images courtesy of CETABO, Dr Guabertotti's personal experience.</small></p>	Cartilage		0. Normal	0	1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1	2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <math>\leq 50\%</math> of the target surface*	2	3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3	4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4	Bone		0. Normal	0	1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1	2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2	<p>Apesar destes diferentes graus de danos osteocondrais descritos, devemos considerar que este tipo de danos são irreversíveis. Assim, quando tentamos modificar um regime de profilaxia, não devemos esperar uma diferença neste tipo de modificação das lesões, mas podemos fazê-lo na sinovite, que é um tipo de dano reversível.</p> <p>NOTA: No entanto, os danos são irreversíveis, pelo que devemos concentrar-nos nas lesões reversíveis.</p>
Cartilage																						
0. Normal	0																					
1. Echotexture abnormalities, focal partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving <25% of the target surface*	1																					
2. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving at least <math>\leq 50\%</math> of the target surface*	2																					
3. Partial/full-thickness loss of the articular cartilage involving >50% of the target surface*	3																					
4. Complete cartilage destruction or absent visualization of the articular cartilage on the target bony surface	4																					
Bone																						
0. Normal	0																					
1. Mild irregularities of the subchondral bone with/without initial osteophytes around the joint	1																					
2. Deranged subchondral bone with/without erosions and presence of prominent osteophytes around the joint	2																					
54.	<p><b>Joint Bleeding (Hemarthrosis)</b></p>  <p><small>Images courtesy of CETABO, Dr Guabertotti's personal experience.</small></p>	<p>Outra aplicação importante da ecografia musculoesquelética é como um estudo no local de atendimento para o diagnóstico diferencial de articulações dolorosas e, em particular, para a deteção de hemorragias articulares. Assim, com a ecografia, podemos descrever a hemorragia articular aguda. E podem ver no lado esquerdo do dispositivo uma articulação normal com um espaço virtual no interior da articulação. Não existe distensão da cápsula. Isto é um joelho. E</p>																				

		<p>no lado direito podemos ver uma distensão da cápsula do recesso subquadrípital do joelho de um doente com hemofilia grave. Esta distensão da cápsula deve-se a hemorragia articular aguda.</p> <p>NOTA: Com a ecografia, podemos descrever a hemorragia articular aguda. No lado direito, distensão da cápsula devido a hemorragia articular aguda.</p>
55.	<p><b>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</b></p>  <p>Longitudinal SQR</p> <p>Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subquadrípital recess Images courtesy of CETABO, Dr. Gualtierotti's personal experience</small></p>	<p>No lado esquerdo do diapositivo, pode ver-se que, com a sonda, podemos tentar mover o líquido no interior da articulação, e a distensão da cápsula é devido a líquido deslocável. E, em particular, trata-se de uma efusão complexa, que é ainda mais evidente no vídeo no lado direito do diapositivo. É possível ver um líquido que contém fibrina, coágulos, células e detritos e que tem este tipo de movimento, o que é diferente da sinovite. A sinovite apresenta-se como uma hiperplasia sinovial, um espessamento da cápsula, e coágulos, que são aderentes à cápsula e não se deslocam no interior da articulação com este aspeto tempestuoso.</p> <p>NOTA: No lado esquerdo, a distensão da cápsula deve-se a líquido deslocável e é uma efusão complexa, que é ainda mais evidente no lado direito num exame transversal lateral como líquido com fibrina e coágulos.</p> <p>Aqui pode ver-se a cápsula do joelho distendida de um doente com hemofilia que sofre de hemartrose, e pode ver-se o aspeto corpusculado de efusão que corresponde a fibrina e eritrócitos que se deslocam no interior da articulação, em comparação com a sinovite, que aparece como hiperplasia sinovial e coágulos que aderem à cápsula e não fluem nem se deslocam no interior da articulação.</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>56.</p>	<p><b>Joint Bleeding (Hemarthrosis) (cont)</b></p>  <p>Longitudinal SQR      Transverse lateral recess</p> <p><small>SQR: subquadrilateral recess. Images courtesy of CETABR, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Esta tabela mostra as pontuações atualmente propostas para a avaliação através de ecografia musculoesquelética de doentes com hemofilia. Assim, pode ver-se que ainda falta uma normalização. Precisamos realmente de estudar minuciosamente as diferentes fases e o significado clínico da sinovite e da lesão osteocondral para encontrar uma definição normalizada e partilhada destas lesões.</p> <p>NOTA: É necessária uma normalização das pontuações das articulações atualmente disponíveis com base na ecografia.</p>
<p>57.</p>	<p><b>Standardization of Ultrasound Definitions of Hemophilic Arthropathy</b></p> <p><small>Received: 16 September 2023   Revised: 25 December 2023   Accepted: 17 December 2023 https://doi.org/10.1055/a03-2023-10214</small></p> <p><b>FORUM</b> <span style="float: right;"><b>rpth</b></span></p> <p>Ultrasound evaluation of hemophilic arthropathy: a proposal of definitions in a changing landscape</p> <p>→ Call to action for a joint project of standardization in the ISTH SSC Subcommittee on FVIII, FIX and Rare Coagulation Disorders, EAHAD, and OMERACT</p>  <p><small>EAHAD: European Association for Haemophilia and Allied Disorders; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis. Images for educational purposes only from Gualtierotti R, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8:10214.</small></p>	<p>É por isso que o nosso grupo propôs recentemente um apelo à ação, um apelo à ação conjunto para chegar a um consenso sobre definições normalizadas das lesões que são tipicamente encontradas em doentes com artropatia hemofílica.</p>
<p>58.</p>	<p><b>Ultrasound in the Era of Telemedicine</b></p>  <p><small>Images courtesy of CETABR, Dr Gualtierotti's personal experience.</small></p>	<p>Por último, na era da telemedicina, podemos utilizar sistemas de imagiologia por ecografias ao domicílio que podem ser executadas por prestadores de cuidados, pelo médico de clínica geral ou pelos próprios doentes para identificar precocemente hemorragias articulares e fornecer o tratamento correto para a proteção da saúde das articulações. Também precisamos de estudar, no futuro, a limitação deste tipo de técnica de imagiologia para a deteção de hemorragia articular subclínica, que é agora muito, muito frequente nos nossos doentes.</p> <p>NOTA: Na era da telemedicina, podemos utilizar sistemas de imagiologia por ecografias ao domicílio que podem ser executadas por doentes, prestadores de cuidados ou médicos de clínica geral para identificar precocemente</p>

Guy Young, Médico

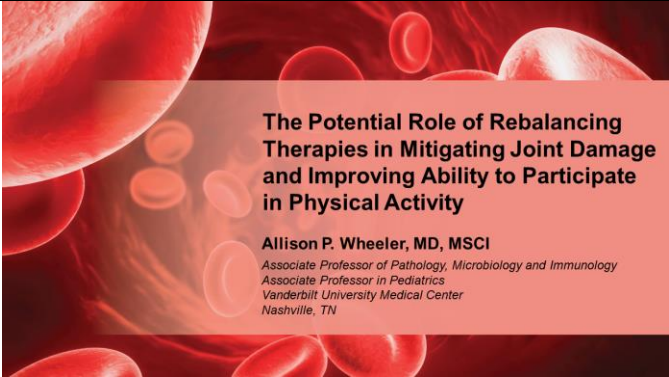
Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 29 de 44

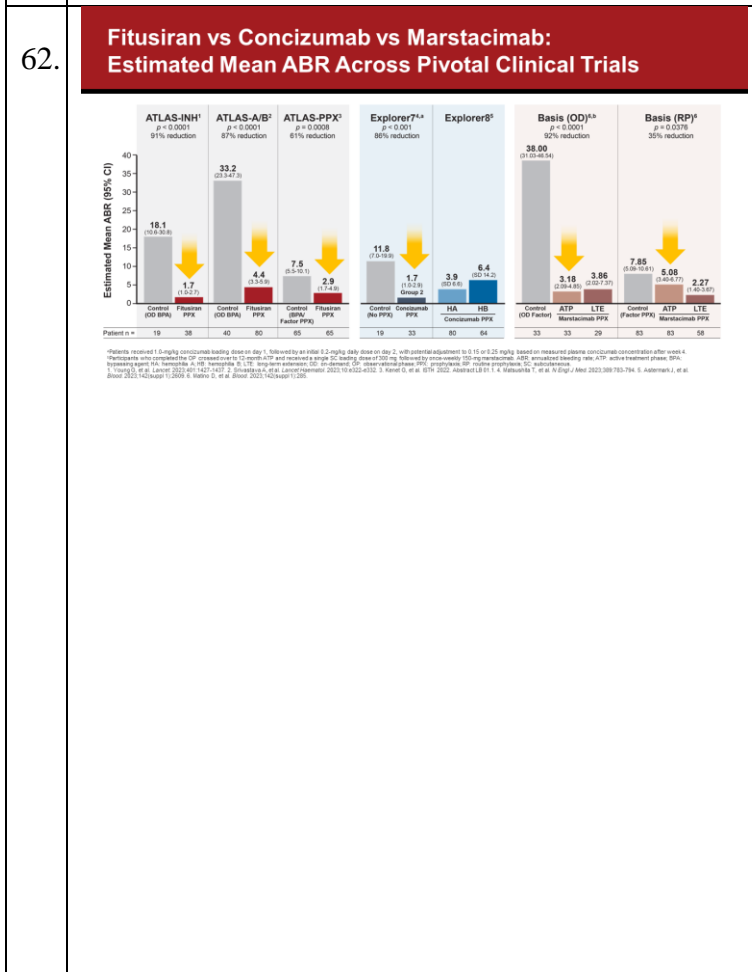
Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>hemorragias articulares e para a proteção da saúde das articulações.</p>
<p>59.</p>	<p><b>Conclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Long-term monitoring of joint health is crucial in an era of availability of novel drugs and improved survival and QOL of patients with hemophilia</li> <li>▪ Musculoskeletal ultrasound offers a cost-effective, readily available, and non-invasive modality for assessment of arthropathy</li> <li>▪ Standardization of the currently available biomarkers for joint damage and joint bleeding will further improve the management of patients with hemophilia in the near future</li> </ul>	<p>Assim, em conclusão, a monitorização a longo prazo da saúde das articulações é crucial numa era de disponibilidade de novos medicamentos, eficácia melhorada e maior sobrevivência e qualidade de vida dos doentes com hemofilia. A ecografia musculoesquelética oferece uma modalidade não invasiva, económica e facilmente disponível no local de atendimento para a avaliação da artropatia, tanto no seguimento como no estudo da saúde das articulações no local de atendimento.</p> <p>E, finalmente, a normalização dos biomarcadores atualmente disponíveis para lesões articulares e hemorragias articulares irá melhorar ainda mais a gestão dos doentes com hemofilia num futuro próximo.</p>
<p>60.</p>		<p><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></p> <p>Nesta secção do programa, vamos falar sobre o papel potencial das terapias de reequilíbrio na mitigação das lesões articulares e na melhoria da capacidade de participar em atividade física.</p>
<p>61.</p>	<p><b>Subclinical Bleeding and Rebalancing Agents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Factor levels achieved by conventional prophylaxis are insufficient to address all joint bleeds, particularly subclinical bleeds, supporting treatments that can achieve at least near normal, if not normal, hemostasis<sup>1,2</sup></li> <li>▪ Because non-factor therapies restore hemostasis without elevating FVIII or FIX levels, efforts to understand factor equivalence of each of these therapies is needed<sup>3</sup></li> <li>▪ A recent model determined that the AT level of 10%-35% (target therapeutic range of fitusiran prophylaxis) corresponds to 10-20% FVIII<sup>2</sup></li> </ul> <p><small>AT: arthralgia; FII: Factor II; FVIII: Factor VIII 1. Mancuso ME, et al. Haemophilia. 2023;29:619-628. 2. Maloc L, Matino D. Haemophilia. 2023;29:1419-1429. 3. Kadir C, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):5696-5697.</small></p>	<p>Pensem um pouco na hemorragia subclínica e nos agentes de reequilíbrio. Assim, as atividades de fator que são alcançadas pela profilaxia convencional são insuficientes para abordar ou prevenir todas as hemorragias articulares, particularmente as hemorragias subclínicas, sobre as quais estamos continuamente a aprender mais. Por isso, queremos que os nossos tratamentos de apoio atinjam uma hemostasia quase normal ou normal (potencialmente). E</p>

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

ainda estamos a trabalhar nisso quando se trata de profilaxia de fator. Como as terapias sem fator estão a ser utilizadas para restaurar a hemostasia na ausência do fator VIII ou do fator IX, queremos realmente compreender e aprender mais sobre os equivalentes de fator de cada uma destas terapias, para que possamos compreender qual a quantidade ou o nível de terapia necessário.

Modelos recentes mostraram que níveis de antitrombina de 10 % a 35 %, que é um alvo terapêutico para a profilaxia do fitusiran, correspondem a 10 % a 20 % da atividade do fator VIII. Portanto, mais uma vez, estamos a trabalhar no sentido do quase normal, não totalmente normal em termos de hemostasia.



Então, o que é que sabemos sobre os programas de ensaios clínicos que têm estado a analisar as terapias de reequilíbrio? Os dados do programa de ensaios clínicos do fitusiran — ou programa ATLAS — são apresentados aqui. Podem ver-se os ensaios ATLAS com inibidores e ATLAS-A/B que comparam os doentes em profilaxia com fitusiran com os que recebem terapêutica a pedido e uma diminuição significativa na média estimada da ABR. O estudo ATLAS de profilaxia comparou doentes que receberam profilaxia com bypass ou fator versus profilaxia com fitusiran e, mais uma vez, demonstrou uma redução significativa na ABR média estimada. Os ensaios explorer analisaram a profilaxia com concizumab. O explorer7 está a analisar doentes com hemofilia A ou B com inibidores. Comparando os doentes sem profilaxia com os que recebem profilaxia com concizumab, está a demonstrar uma diminuição estatisticamente significativa na ABR média estimada. O ensaio explorer8 está a analisar doentes com hemofilia A ou hemofilia B que recebem profilaxia

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>com concizumab, demonstrando ABR semelhantes às que temos vindo a observar nos outros programas de ensaios clínicos que foram descritos. Por último, o programa de ensaios clínicos com marstacimab, designado por ensaio BASIS, comparou os doentes que receberam terapêutica a pedido com os que receberam profilaxia com marstacimab ou os que receberam terapêutica profilática com fator, em comparação com os que receberam profilaxia com marstacimab. Mostrou reduções na ABR nos grupos do marstacimab em ambas as comparações.</p>																									
<p>63.</p>	<p><b>Fitusiran vs Concizumab: Estimated Mean AjBR Across Pivotal Clinical Trials</b></p> <table border="1"> <caption>Estimated Mean AjBR (95% CI) Across Pivotal Clinical Trials</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Estimated Mean AjBR (95% CI)</th> <th>Reduction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH<sup>1</sup></td> <td>19</td> <td>38</td> <td>13.8 (8.9, 23.6)</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B<sup>2</sup></td> <td>40</td> <td>80</td> <td>23.4 (18.4, 28.7)</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-PPX<sup>3</sup></td> <td>65</td> <td>65</td> <td>5.3 (3.8, 7.7)</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>Explorer7<sup>**</sup></td> <td>19</td> <td>33</td> <td>9.1 (5.1, 16.1)</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Patients received 1.5 mg/kg concizumab loading dose on day 1, followed by an initial 0.2 mg/kg daily dose starting on day 2, with potential adjustment to 0.15 or 0.25 mg/kg based on measured plasma concizumab concentration after week 41.          ABR, annualized joint bleeding rate; CFC, clotting factor concentrate.          1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Smolenski A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Kvetni G, et al. ISTH 2022. Abstract LB1811. 4. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774.</small></p>	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Estimated Mean AjBR (95% CI)	Reduction	ATLAS-INH <sup>1</sup>	19	38	13.8 (8.9, 23.6)	91%	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	40	80	23.4 (18.4, 28.7)	90%	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	65	65	5.3 (3.8, 7.7)	52%	Explorer7 <sup>**</sup>	19	33	9.1 (5.1, 16.1)	85%	<p>Quando olhamos para as taxas médias anuais estimadas de hemorragia nas articulações, temos dados dos programas de ensaios clínicos do fitusiran e do concizumab. E como se pode ver aqui, todas as 3 comparações mostraram reduções na ABR articular quando os doentes recebiam profilaxia com fitusiran. E podem ver no ensaio explorer7 que analisa os doentes com inibidores, uma redução na taxa anualizada de hemorragia articular nos doentes que recebem concizumab, em comparação com os doentes que não recebem profilaxia.</p>
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Estimated Mean AjBR (95% CI)	Reduction																							
ATLAS-INH <sup>1</sup>	19	38	13.8 (8.9, 23.6)	91%																							
ATLAS-A/B <sup>2</sup>	40	80	23.4 (18.4, 28.7)	90%																							
ATLAS-PPX <sup>3</sup>	65	65	5.3 (3.8, 7.7)	52%																							
Explorer7 <sup>**</sup>	19	33	9.1 (5.1, 16.1)	85%																							
<p>64.</p>	<p><b>Fitusiran vs Concizumab: Target Joint Bleeding in Pivotal Clinical Trials</b></p> <table border="1"> <caption>Spontaneous Joint Bleeds in Patients With Target Joints</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Spontaneous Joint Bleeds (%)</th> <th>Reduction</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-INH<sup>1</sup></td> <td>12</td> <td>26</td> <td>100% (12/12)</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS-A/B<sup>2</sup></td> <td>29</td> <td>53</td> <td>83% (24/29)</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Resolution of Target Joints at 56 Weeks</caption> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Control (n)</th> <th>Fitusiran (n)</th> <th>Resolution of Target Joints (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Explorer7/8<sup>1,4</sup></td> <td>46 adults, 18 adolescents</td> <td>35 adults, 20 adolescents</td> <td>86.3% vs 91.8%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>1. Young G, et al. Lancet. 2023;401:1427-1437. 2. Smolenski A, et al. Lancet Haematol. 2023;10:e322-e332. 3. Matsushita T, et al. N Engl J Med. 2023;389:763-774. 4. Castaman G, et al. ASH 2023. Abstract 284.</small></p>	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Spontaneous Joint Bleeds (%)	Reduction	ATLAS-INH <sup>1</sup>	12	26	100% (12/12)	85%	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	29	53	83% (24/29)	67%	Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Resolution of Target Joints (%)	Explorer7/8 <sup>1,4</sup>	46 adults, 18 adolescents	35 adults, 20 adolescents	86.3% vs 91.8%	<p>De que outra forma podemos considerar a saúde e a hemorragia das articulações ao analisar estes programas de ensaios clínicos? Bem, podemos olhar para as articulações alvo, e podemos olhar especificamente para o número de hemorragias espontâneas em doentes que têm articulações alvo. Ou, podemos olhar para a resolução dessas articulações alvo. E os diferentes programas de ensaios clínicos estão a analisar diferentes parâmetros. Por isso, temos de ter entender esse tipo de mudança quando analisamos estes dados. Assim, os ensaios ATLAS, mais uma vez analisando o fitusiran, compararam as hemorragias articulares espontâneas em doentes</p>		
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Spontaneous Joint Bleeds (%)	Reduction																							
ATLAS-INH <sup>1</sup>	12	26	100% (12/12)	85%																							
ATLAS-A/B <sup>2</sup>	29	53	83% (24/29)	67%																							
Trial	Control (n)	Fitusiran (n)	Resolution of Target Joints (%)																								
Explorer7/8 <sup>1,4</sup>	46 adults, 18 adolescents	35 adults, 20 adolescents	86.3% vs 91.8%																								

Guy Young, Médico

Allison P. Wheeler, Médica, MSCI  
 Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

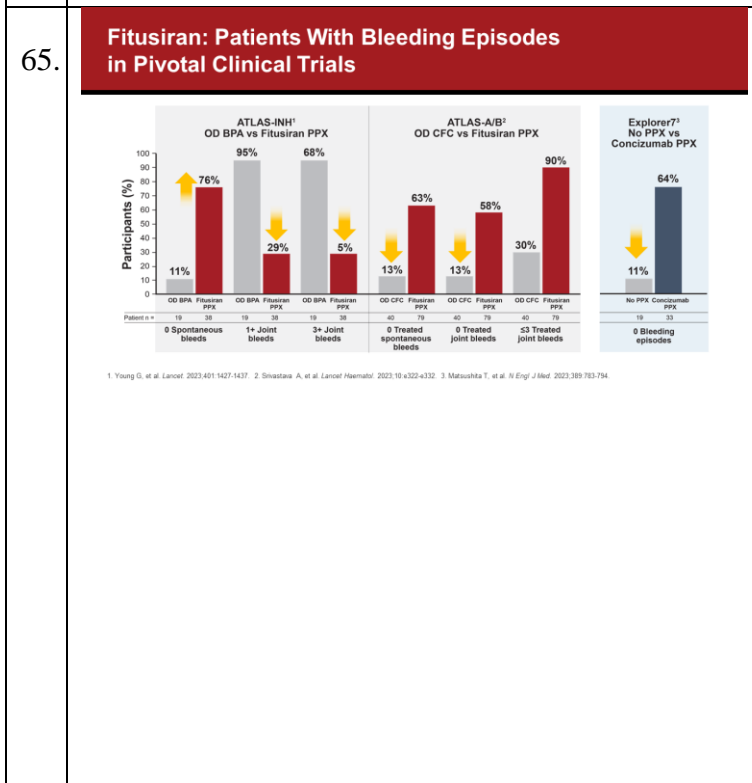
Página 32 de 44



Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

com articulações alvo. E, como podem ver, para os doentes que tinham inibidores, houve uma diminuição de 85 % nas hemorragias articulares espontâneas para os que receberam profilaxia com fitusiran. E, ao analisar os doentes que não tinham inibidores, houve uma diminuição de 67 % nas hemorragias articulares espontâneas para os que receberam profilaxia com fitusiran. Em ambos os casos, estes são comparados com os doentes que estão a receber terapia a pedido.

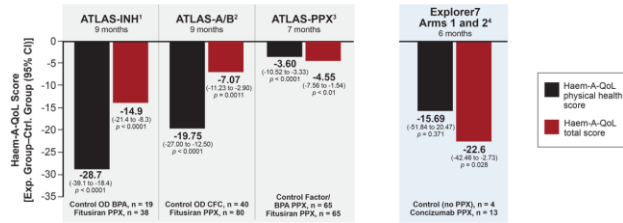
Os ensaios com concizumab analisam especificamente a resolução das articulações alvo às 56 semanas. E isto acontece com ambos os doentes no explorer7 e no explorer8. Assim, os doentes com e sem inibidores. É possível observarem uma resolução de 86,3 % das articulações alvo em doentes sem inibidores e uma resolução de 91,8 % das articulações alvo em doentes com inibidores.



Olhando para os doentes sem inibidores no ensaio ATLAS-A/B, os dados foram analisados de uma forma um pouco diferente. Isto é, para os doentes com 0 hemorragias espontâneas tratadas, 0 hemorragias articulares tratadas ou menos de 3 hemorragias articulares tratadas. Como pode ver, em cada destas categorias, houve mais doentes no grupo de profilaxia fitusiran do que no grupo a pedido que cumpriram estes critérios de menor número de hemorragias espontâneas ou articulares. Finalmente, no programa de ensaios clínicos explorer7, analisaram os doentes com 0 episódios hemorrágicos em geral, e podem ver que houve uma maior percentagem de doentes com 0 hemorragias tratadas no grupo de profilaxia com concizumab do que no grupo sem profilaxia.

66.

**Fitusiran vs Concizumab:  
Haem-A-QoL Scores Across Pivotal Clinical Trials<sup>a,b</sup>**



<sup>a</sup>Change in health-related quality of life in ATLAS-INH, ATLAS-A/B, and ATLAS-PPX was assessed using LSM change from baseline in physical health score and total score.  
<sup>b</sup>Change in health-related quality of life in Explorer7 was assessed using estimated treatment difference in physical health score and total score.  
 Haem-A-QoL: Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; LSM: least squares mean.  
 1 Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. 2 Shestakova A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. 3 Kenet G, et al. *Blood*. 2022;140(suppl. 1):7977-7978. 4 Wheeler A, et al. *HRIS*. 2023. Abstract HRIS2023 P2.15.

Assim, observamos ao longo dos programas de ensaios clínicos uma redução dos acontecimentos hemorrágicos, bem como uma redução dos acontecimentos hemorrágicos nas articulações em ambos os programas de ensaios clínicos. Mas também podemos olhar para as alterações na qualidade de vida ao longo dos programas de ensaios clínicos. Assim, este gráfico analisa as pontuações do Haemophilia Quality-of-Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL) nos programas de ensaios clínicos principais. O Haem-A-QoL é um questionário de qualidade de vida específico para a hemofilia que analisa vários aspetos da qualidade de vida. Vemos aqui nas barras azuis a pontuação de saúde física para o questionário Haem-A-QoL e nas barras vermelhas a pontuação total. Estamos a demonstrar alterações negativas nestas pontuações, indicando melhorias na qualidade de vida ao longo de todos os 4 ensaios clínicos que nos comunicaram estes dados, analisando os doentes que receberam fitusiran e concizumab ao longo dos programas de ensaios clínicos. E indicando essas melhorias na sua qualidade de vida, não necessariamente a 100 % dizendo-nos "Isto deve-se à diminuição da hemorragia articular", mas a implicação é que a diminuição da hemorragia, a diminuição da hemorragia articular e a diminuição da hemorragia espontânea também estão associadas a essa melhoria da qualidade de vida.

67.

**Fitusiran and Concizumab: Thromboembolic Risks**

Both fitusiran and concizumab were safe and well-tolerated in phase 3 clinical trials, but carry a potential risk of thromboembolic events

Agent	Clinical Trial	Thromboembolic Events
Fitusiran	ATLAS-INH <sup>1</sup>	4 TEAEs of special interest, suspected/confirmed VTE, in 2 (5%) patients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT (non-serious), subclavian vein thrombosis (serious), superficial thrombophlebitis (non-serious)</li> <li>• AT actively before onset: 11.9%, 7.8%-11.8%</li> </ul>
	ATLAS-A/B <sup>2</sup>	No suspected/confirmed thromboembolism
	ATLAS-PPX <sup>3</sup>	2 suspected/confirmed thromboembolic events in 2 (3%) patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebrovascular accident and thrombosis (suspected thrombosis on papilla of left eye)</li> <li>• After treatment restart, no thromboembolic events were reported</li> </ul>
Concizumab	Explorer7 <sup>4</sup>	During "on-treatment" period <sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groups 1-4: 1 event in 1 (1%) patient (renal infarction; non-fatal)</li> <li>• During "on-treatment, without data on initial regimen" period<sup>6</sup>: 0 events</li> </ul>
	Explorer8 <sup>5</sup>	4 thromboembolic events in 2 (1.3%) patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• DVT, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis in 1 patient, acute myocardial infarction in 1 patient, all non-fatal</li> </ul>

<sup>1</sup>The period during which patients were exposed to DD treatment with BPFAs or concizumab treatment. <sup>2</sup>The period during which patients were exposed to DD treatment with BPFAs or concizumab treatment, with the exclusion of the data on the initial concizumab regimen.  
<sup>3</sup>DVT, deep vein thrombosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; VTE, venous thromboembolism.  
<sup>4</sup>Young G, et al. *Lancet*. 2023;401:1427-1437. <sup>5</sup>Shivastava A, et al. *Lancet Haematol*. 2023;10:e322-e332. <sup>6</sup>Kenel G, et al. *ISTH 2022 Abstract LB511.4*. Matsushita T, et al. *N Engl J Med*. 2023;369:763-774. <sup>7</sup>Adelman J, et al. *Blood*. 2023;142(suppl 1):2009.

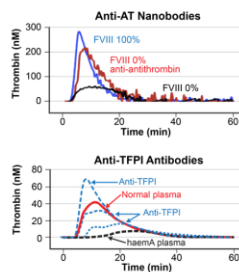
Então, em que mais temos de pensar sobre estes medicamentos? Temos de pensar nos fatores de risco associados e na forma como devemos considerar esses fatores de risco nas nossas populações de doentes. Portanto, os programas de ensaios clínicos do fitusiran e do concizumab registaram acontecimentos tromboembólicos ao longo dos programas. No programa de ensaios clínicos do fitusiran, registaram-se 4 acontecimentos adversos de especial interesse relacionados com o tratamento. Especificamente, acontecimentos tromboembólicos venosos suspeitos ou confirmados em 2 doentes no ensaio ATLAS com inibidores, nenhum no ensaio ATLAS-A/B, mas 2 acontecimentos tromboembólicos suspeitos ou confirmados em 2 doentes no ensaio de profilaxia ATLAS. E no programa de ensaios clínicos explorer, vimos 1 acontecimento tromboembólico no programa explorer7 e 2 doentes tromboembólicos com acontecimentos tromboembólicos no programa explorer8. Agora, notarão que não existe marstacimab nesta tabela. E isso deve-se ao facto de não ter havido quaisquer acontecimentos tromboembólicos que tenham sido notificados no programa de ensaios clínicos do marstacimab. Estes acontecimentos tromboembólicos levaram a avaliações da razão pela qual isto aconteceu e a estratégias de mitigação de risco para ambos destes programas de ensaios clínicos (e essas estratégias de mitigação de risco foram discutidas noutras partes deste programa).

68.

### Factor Equivalence of Rebalancing Agents

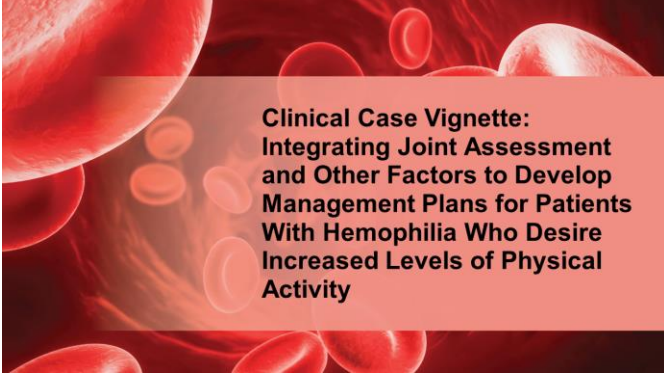

- Thrombin generation allows for comparison of hemostatic potential of factor compared with rebalancing agents
  - Fitusiran: 20% AT corresponds to 30% FVIII equivalence
  - Anti-TFPI is likely 20% FVIII equivalence
- In theory, these equivalence should provide hemostatic benefit for spontaneous, traumatic and potentially subclinical bleeding

TFPI: tissue factor pathway inhibitor. Letting PJ. Blood Adv. 2020;4:2111-2118.



Então, o que dizer da equivalência de fatores dos agentes de reequilíbrio e como podemos pensar nestes medicamentos? Vemos as melhorias na ABR, nas taxas de hemorragia anualizadas das articulações. Mas porque é que pensamos que observamos estas melhorias? Então, não dispomos de medições claras da hemostasia que sejam normalizadas e estejam disponíveis para testes em vários laboratórios em todo o país. Mas o que temos são ensaios baseados na investigação, especificamente o ensaio de geração de trombina que nos permite ter alguma noção do potencial hemostático de cada um destes agentes. O que foi demonstrado utilizando estudos de geração de trombina é que, para o fitusiran, cerca de 20 % de atividade antitrombina corresponde a cerca de 30 % de equivalência do fator VIII. E o inibidor da via do fator tecidual, quando em dosagem terapêutica, é provavelmente equivalente a cerca de 20 % da equivalência do fator VIII. Pode ver exemplos dos ensaios de geração de trombina no lado direito deste gráfico, em que foram utilizadas amostras aditivadas e foram realizados estudos de geração de trombina para tentar determinar estes equivalentes de fator VIII. Assim, em teoria, estes estudos de geração de trombina devem demonstrar a equivalência hemostática de cada um destes agentes, e devemos ser capazes de determinar a partir daí qual é o risco ou o potencial benefício no contexto de hemorragia espontânea, hemorragia traumática e potencialmente hemorragia subclínica. Mas esperamos que esta discussão tenha revelado que ainda estamos a aprender muito sobre este assunto e que ainda não compreendemos completamente porque é que todas as hemorragias acontecem — porque é que as hemorragias acontecem

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>necessariamente quando acontecem e como as podemos prevenir. Assim, embora estes dados sejam realmente úteis e possam ajudar-nos a orientar as considerações em termos de tratamento, temos de compreender que esses limites ainda existem.</p>
69.	 <p><b>Clinical Case Vignette: Integrating Joint Assessment and Other Factors to Develop Management Plans for Patients With Hemophilia Who Desire Increased Levels of Physical Activity</b></p>	<p><b>[Guy Young, Médico]</b></p> <p>Muito bem. Bem, agora é o momento de discutir a nossa descrição de casos clínicos, depois de já nos terem ouvido a todos sobre a importância de manter os medicamentos para proteger os doentes de hemorragias. Mas também queremos que os doentes sejam capazes de realizar atividades normais. Portanto, poderem ter maiores níveis de atividade física, porque sabemos que é saudável em geral, mas também particularmente saudável para os doentes com hemofilia.</p>
70.	<p><b>Patient Case: 24-Year-Old Patient With Severe Hemophilia B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The patient is a 24-year-old with severe hemophilia B and inhibitors</li> <li>▪ He has had numerous joint bleeds in his life and has a target joint of his left elbow and left shoulder</li> <li>▪ He is generally fit but wants to increase his gym activities to incorporate more strength and mobility training for his arms and shoulder</li> <li>▪ He also wants to play tennis (which he gave up when he was young)</li> <li>▪ He has mostly been using on-demand rFVIIa, but occasionally would use rFVIIa for prophylaxis             <ul style="list-style-type: none"> <li>— The prophylactic rFVIIa was largely ineffective</li> </ul> </li> </ul>  <p><small>rFVIIa: recombinant activated factor VII</small></p>	<p>Então, o doente que tenho aqui é um doente de 24 anos com hemofilia B grave. Sofreu numerosas hemorragias articulares ao longo da sua vida, particularmente numa articulação alvo do cotovelo esquerdo e do ombro esquerdo. Está em boa forma. Quer aumentar as suas atividades no ginásio. Quer aumentar a sua força e mobilidade porque sente que, embora esteja aerobicamente em forma, não tem força suficiente. Por isso, quer fazer algum treino de força e de mobilidade porque joga ténis. Costumava jogar quando era criança. Começou então a ter muitos problemas com hemorragias. Começou a ter estas articulações alvo. Desistiu. Mas está muito triste por ter desistido, porque gostaria muito de voltar a praticar atividade física. Ao longo da sua vida, utilizou sobretudo o fator VIIa a pedido. Ocasionalmente, utilizou o fator VIIa profilático, não que esteja aprovado para esta</p>

Guy Young, Médico


Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 37 de 44

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		<p>indicação. Mas tentámos isso e foi, em grande parte, ineficaz, porque continuava a ter hemorragias apesar disso.</p>
71.	<p><b>Patient Case (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ He had an opportunity to participate in the fitusiran (ATLAS-INH study) and decided to take part, hoping that with fewer bleeds and improved prophylaxis that, he could increase his gym activities and his tennis</li> <li>▪ He was initially randomized to the on-demand arm that he had to stay on for 6 months, but after that started fitusiran at 80 mg subcutaneously monthly             <ul style="list-style-type: none"> <li>— This was before the new dosing strategy—he is currently on 50 mg every other month</li> </ul> </li> </ul>	<p>Depois teve a oportunidade de participar no ensaio com fitusiran, o estudo ATLAS com inibidores, de que já ouviram falar. E decidiu que queria participar, na esperança de que, com menos hemorragias e uma melhor profilaxia, pudesse aumentar as suas atividades no ginásio e voltar a jogar ténis. A sua aleatorização inicial foi num grupo a pedido, pelo que teve de permanecer nele durante 6 meses. Depois, passou para o grupo do fitusiran, onde estava a receber 80 mg por via subcutânea uma vez por mês. Tenho de referir aqui que existe uma nova estratégia de dosagem, que é mais baixa para ter menos efeitos secundários, como já ouviram na apresentação anterior. Por isso, atualmente toma 50 mg de dois em dois meses.</p>
72.	<p><b>Patient Case (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ He remained on fitusiran at 80 mg monthly for about 1 year and then was switched to the new dosing regimen of 50 mg every other month</li> <li>▪ He did well without any bleeds during the 80-mg/mo time and continued to increase his gym work and tennis</li> <li>▪ After switching to 50 mg every other month, he did have 2 bleeds over the first 6 months with activity—1 in the left shoulder and 1 in the left elbow</li> <li>▪ However, in the subsequent year, he has had no further bleeds</li> </ul> 	<p>Manteve-se a tomar fitusiran, cerca de 80 mg mensalmente, durante cerca de um ano. Em seguida, mudou para o novo regime de dosagem que era exigido pelo protocolo. Agora, com 80 mg por mês, está muito bem. Conseguiu aumentar o seu trabalho no ginásio e as suas atividades de ténis. E não estava realmente a ter hemorragias. Quando passou a tomar 50 mg de dois em dois meses, teve 2 hemorragias nos primeiros 6 meses. Uma no ombro alvo esquerdo e uma no cotovelo alvo esquerdo. Mas, felizmente, depois disso, quer o seu corpo se tenha ajustado a isso, quer os seus níveis de antitrombina tenham ficado ainda mais baixos enquanto permaneceu com a mesma dose, realmente saiu-se muito bem e não teve mais hemorragias.</p>

Guy Young, Médico


Allison P. Wheeler, Médica, MSCI

Roberta Gualtierotti, Médica, PhD

Português

Página 38 de 44

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

<p>73.</p>	<p><b>Patient Case (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fitusiran allowed this patient to resume activities he had enjoyed until he developed his target joints</li> <li>▪ Now, his target joints have resolved and following a proscriptive exercise regimen to build up his strength and mobility, he has been able to go the gym regularly on his own and to play tennis with his friends</li> </ul> 	<p>Portanto, neste caso, o fitusiran permitiu a este doente retomar as atividades de que tinha gostado no passado até ter desenvolvido as suas articulações alvo. E agora que as suas articulações alvo foram resolvidas e que segue um regime de exercícios proscriptivo, queríamos realmente que atingisse uma força e mobilidade adequadas para que pudesse ir jogar ténis. Tínhamos um programa especificamente concebido para ele, em particular para o ombro e o cotovelo, que são as suas articulações problemáticas. São também articulações muito importantes na hemofilia para lhe permitir voltar ao ginásio regularmente e jogar ténis com os amigos e não ter de se preocupar com hemorragias.</p>
<p>74.</p>	<p><b>Panel Discussion</b></p> <p><b>What strategies can be employed to increase activity levels for patients with hemophilia, irrespective of their current treatment?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Collaborate with physical therapists to design individualized strength training or aerobic programs</li> <li>▪ Emphasize gradual reintroduction to activities and consideration of target joints to prevent injury</li> </ul> <p><b>How can patients be supported to participate in their desired activities or sports while ensuring effective protection against bleeding?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tailor treatments to enable safe engagement in activities, including sports</li> <li>▪ Telemedicine programs with ultrasound imaging may allow for prompt bleeding detection and management</li> </ul> <p><b>What target FVIII or FIX level is recommended for active patients participating in sports, especially those with a history of joint bleeds?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aim for factor levels of at least 20% during sports activities</li> <li>▪ Adjust dosage or timing to maximize clinical benefit</li> </ul>	<p>Assim, com esta discussão, gostaria de chamar o painel e perguntar, talvez, primeiro à Dra. Wheeler. Já teve situações com os seus doentes em que trabalhou para aumentar os níveis de atividade deles? E o que fez nessas situações para tentar aumentar a atividade, independentemente do produto que o doente possa ter tomado?</p> <p><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></p> <p>Sim, sem dúvida. Já tive doentes semelhantes a este, embora não especificamente de ténis. Penso que uma das coisas que considero realmente importante nestas circunstâncias, à medida que colocamos os doentes num regime profilático que esperamos ser melhorado, é também ajudá-los a regressar lentamente às suas atividades, a trabalhar com os nossos fisioterapeutas na clínica. E, como referiu no final, conceber um programa individual para que possam melhorar a sua força e atingir os seus objetivos sem se prejudicarem, seguindo um programa de treino de força</p>

		<p>mais generalizado ou um programa aeróbico generalizado. E penso que quando alguém melhora a sua profilaxia, como o seu doente, e pensa realmente em como melhorar a sua força tendo em conta as suas articulações alvo, podemos fazer alguns progressos muito bons. E já vi isso acontecer em vários dos meus doentes.</p> <p><b><i>[Guy Young, Médico]</i></b></p> <p>Obrigado por isso, Allison. A Professora Gualtierotti é uma grande especialista em saúde das articulações, que vai mesmo para além da hemofilia. Como pensa nos vários tipos de atividades que as pessoas podem fazer, no que diz respeito à sua hemofilia? Do seu ponto de vista, quais são os aspetos importantes para permitir que as pessoas participem em qualquer atividade ou desporto que desejem e, ao mesmo tempo, obviamente protegê-las de hemorragias?</p> <p><b><i>[Roberta Gualtierotti, Médica, PhD]</i></b></p> <p>Obrigada pela pergunta. Penso que os doentes com hemofilia podem agora alcançar uma maior proteção em comparação com as últimas décadas, porque vemos a evolução muito importante na eficácia e disponibilidade do tratamento. Assim, mesmo as evidências recentes demonstram que provavelmente 3 % a 5 % dos níveis mínimos não são suficientes para prevenir hemorragias espontâneas. E para a hemorragia pós-traumática, temos dados que mostram que 15 % dos níveis mínimos de fator VIII podem não ser suficientes. Penso que temos mesmo de começar a personalizar o tratamento dos doentes e a procurar atividades tão normais quanto possível. Portanto, não só a atividade física, mas também a atividade desportiva, porque agora podemos atingir este objetivo. E penso que, no futuro, um programa de telemedicina com imagens de ecografias poderá</p>
--	--	---




		<p>permitir aos doentes reconhecerem precocemente uma hemorragia, uma hemorragia articular, e tratem-se o mais rapidamente possível no caso de esta hemorragia ser confirmada.</p> <p><b><i>[Guy Young, Médico]</i></b></p> <p>Muito obrigado. Dra. Wheeler, no que diz respeito aos níveis de fator VIII ou de fator IX, qual acha que deve ser o valor mínimo? Se tiver alguém que pratica, digamos, um desporto sem contacto, como o ténis, e alguém com um histórico de hemorragias articulares, existe algum objetivo que considere ser o melhor para essa pessoa?</p> <p><b><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></b></p> <p>Uma pergunta um pouco complexa, porque penso que existe muita coisa que não sabemos. Gostaria que os meus doentes estivessem próximos ou dentro dos valores normais quando praticam desporto. No entanto, verifico que muitos dos doentes se dão muito bem com terapêutica sem fator ou com terapêutica com fator. Isso faz-me saber que estão provavelmente mais perto de 15 %, 20 %, 25 %. Por isso, geralmente tento maximizar o potencial da terapia que o doente está a fazer e depois respondo cuidadosamente ao que o seu corpo está a fazer. Se alguém está a ter hemorragias com um programa profilático específico, devemos pensar em aumentar ou ajustar a dose ou o momento da dose para maximizar o benefício clínico para cada doente. Mas se realmente pretendem que indique um número, eu diria provavelmente que, pelo menos, 20 %.</p> <p><b><i>[Guy Young, Médico]</i></b></p>
--	--	--

		<p>Certo, obrigado. Obrigado. Penso que um dos outros aspetos a considerar é que, com muitos dos agentes de reequilíbrio, não temos realmente um parâmetro de laboratório que possamos medir facilmente. Embora vejamos os dados de geração de trombina que nos são fornecidos pelos ensaios, será muito mais difícil pensar num nível, por exemplo, que torne seguro para os doentes participarem em desportos se optarem por tomar um agente de reequilíbrio. Por isso, penso que um dos desafios para nós no futuro — das empresas e a nível académico também — é perceber como é que sabemos onde está um doente em termos do seu perfil hemostático quando está a usar um medicamento que não tem algo para medir que seja equivalente à eficácia hemostática? Para o fitusiran, o nível de antitrombina pode equivaler a isso. No caso do concizumab, será um pouco mais difícil. No caso do marstacimab, será um pouco mais difícil. Penso que vamos ter de enfrentar alguns desses desafios e questões no futuro. Vou dar a palavra ao painel para quaisquer últimos comentários sobre a discussão em torno da atividade e da hemofilia.</p> <p><b><i>[Allison P. Wheeler, Médica, MSCI]</i></b></p> <p>Bem, penso que o doente que descreveu demonstrou realmente o potencial de algumas destas terapias, especialmente para os nossos doentes com inibidores. Tem razão quando diz que vai ser difícil saber exatamente em que ponto se encontra cada doente, mas também vai ser muito empolgante esta melhoria da qualidade de vida e das atividades e, esperemos, da longevidade dos nossos doentes.</p> <p><b><i>[Guy Young, Médico]</i></b></p> <p>Vou fazer a última pergunta à Professora Gualtierotti, que é a seguinte: falou de</p>
--	--	--

		<p>ecografias e de ecografias ao domicílio, e sei que tem feito um excelente trabalho nesta área. Vê o potencial de, pelo menos, digamos, os doentes ativos - talvez não todos os doentes - terem a possibilidade de serem submetidos a uma ecografia portátil em casa para que, quando acabarem as atividades, ou antes de irem para as atividades, possam autoavaliar-se essencialmente com essas ferramentas para ajudar a determinar se devem praticar um desporto ou se têm uma hemorragia depois do desporto? O que pensa sobre isso para o futuro?</p> <p><b><i>[Roberta Gualtierotti, Médica, PhD]</i></b></p> <p>Obrigado. Penso que agora temos a tecnologia disponível para pensar nisso como uma opção num futuro muito próximo. E não apenas ecografia, mas também combinando os dados dos doentes. Portanto, resultados relatados pelo doente, dor relatada pelo doente, qualidade de vida. Podem ser utilizados para elaborar um perfil de risco ou um perfil de risco mais baixo para os doentes antes de iniciarem uma atividade desportiva ou uma atividade física. Assim, penso que, num futuro próximo, poderemos utilizar todos estes dados provenientes do doente e da imagiologia por ecografia à distância para personalizar o tratamento e também personalizar o alvo do tratamento para cada doente.</p> <p><b><i>[Guy Young, Médico]</i></b></p> <p>Muito bem. Muito obrigado. Bem, penso que este caso realmente coloca em destaque tudo o que aprendemos anteriormente, que é o facto de se resumir aos doentes. E cada doente é um indivíduo, como ouviram, e terá muitas opções de tratamento diferentes que podemos utilizar para individualizar os nossos cuidados para os doentes, incluindo aqueles que querem ser</p>
--	--	---

Melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com hemofilia: estratégias para estratificar o risco de lesão articular e permitir uma maior participação na atividade física

		fisicamente ativos e que tiveram alguns problemas nas articulações. Por isso, penso que é um futuro brilhante para nós, tanto em termos de diagnóstico, como ouviram ouviu, como em termos de tratamento por ecografia. Penso que uma das áreas que teremos de perceber um pouco melhor é a dos testes laboratoriais.
75.		Bem, obrigado. Assim, encerramos esta parte do programa.