



## Sinopse

### **Hemofilia - A Importância da Farmacocinética na Abordagem Terapêutica**

As coagulopatias são doenças relacionadas com distúrbios da coagulação sanguínea, que resultam de uma série de reações bioquímicas sequenciais, envolvendo a interação de proteínas, designadas por fatores da coagulação, de células sanguíneas, plaquetas e de íons cálcio, que conduzem à formação de um coágulo, cujo principal componente é a fibrina. Estas patologias são na maioria dos casos de natureza hereditária, mas podem ser adquiridas ao longo da vida, e as suas principais manifestações clínicas traduzem-se pela ocorrência de hemorragias espontâneas ou resultantes de traumatismos ou de processos terapêuticos invasivos. Integram o grupo das doenças raras, pois apresentam baixa incidência, estimando-se que afetem cerca de 400.000 pessoas em todo o mundo. Estima-se que cerca de metade dos casos de hemofilia sejam ligeiros, enquanto os graves representam cerca de 40% do total. A classificação da gravidade da doença baseia-se na sintomatologia hemorrágica e no nível de fator plasmático. Atualmente, o tratamento da Hemofilia passa pela reposição do fator da coagulação em falta, na forma de administração endovenosa. Existem dois modelos de reposição dos fatores da coagulação: o tratamento do episódio hemorrágico agudo, tratamento *on demand*, ou tratamento profilático, que pretende prevenir a ocorrência de hemorragias. Comparada com o tratamento *on demand*, a profilaxia leva a uma redução na frequência das hemartroses e foi demonstrado que protege as articulações do desenvolvimento e progressão da artropatia, o que em parte, reflete a diminuição da incidência de hemorragias articulares subclínicas. Assim, a profilaxia pretende transformar hemofílicos graves em moderados pela administração de fator com o objetivo de manter níveis plasmáticos



superiores a 1% e conseqüentemente prevenir a lesão articular. Atualmente, a *World Federation of Hemophilia* e a Organização Mundial de Saúde recomendam a profilaxia como tratamento ótimo da hemofilia A grave. A principal complicação desta terapêutica é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores), que surgem geralmente nas hemofilias graves, mais frequente na hemofilia A, após as primeiras administrações de fator.

A farmacocinética clínica tem como principal objectivo permitir a individualização ou optimização do tratamento farmacológico de forma a alcançar a máxima eficácia com incidência mínima de eventos adversos. De um modo geral, um esquema terapêutico é escolhido com o objectivo de manter os níveis séricos adequados à obtenção da melhor resposta terapêutica, sem causar efeitos adversos, isto é, manter níveis séricos dentro da margem terapêutica. Os factores que influenciam a farmacocinética, nomeadamente, parâmetros antropométricos e demográficos (peso, altura, idade), genéticos (fenótipos que afectam a Clearance do fármaco) e fisiológicos (patologia), podem ajudar a identificar subpopulações que estão em risco de sub ou sobredosagem se for adoptada a estratégia *standard* baseada no peso. A probabilidade de ocorrência de hemorragia em doentes com *baseline* idêntica de FVIII ou FIX é ainda influenciada por factores comportamentais e actividades diárias. É frequente que indivíduos aparentemente semelhantes exibam diferente comportamento farmacocinético. Esta variabilidade pode ocorrer entre indivíduos (variabilidade inter-individual), ou no próprio indivíduo (variabilidade intra-individual). O objectivo da farmacocinética populacional é estimar a magnitude da variabilidade imprevisível, que não depende dos factores acima referidos (antropométricos, genéticos e fisiológicos). Recentemente foram disponibilizados 2 programas informáticos, o myPKFiT e o Web-accessible Population Pharmacokinetics Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo). Ambos usam o Método Bayesiano, sendo que o myPKFiT foi desenhado para calcular o regime mais apropriado a cada doente exclusivamente para o FVIII recombinante marca Advate® e permite o tratamento personalizado e individualização posológica com base em apenas duas colheitas de sangue. Trata-se de um



método que incorpora numerosos dados e que permite estimativa fiável da curva de concentração versus tempo. O WAPPS-Hemo pode ser utilizado para calcular o regime mais apropriado de FVIII/F IX de várias marcas comerciais.

Estas novas tecnologias contribuem para suportar as decisões clínicas e otimizar a individualização posológica dos factores de coagulação, beneficiando os doentes com a obtenção de níveis séricos adequados de factor VIII e conduzindo a poupança de custo por prevenirem a sobredosagem. Por outro lado, a optimização do esquema terapêutico conduz a uma melhoria da qualidade de vida do doente, pela possibilidade de redução do número de administrações e de eventos hemorrágicos.